

Untersuchungen zur Dosierung und Pharmakokinetik von Midazolam bei langzeitsedierten Intensivpatienten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Birgit Christ, geb. Weigel
aus Dillenburg

Gießen 2000

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik II
Leiter: Prof. Dr. med. W. Seeger
des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. H. Breithaupt

Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. F. Dreyer

Tag der Disputation: 23. November 2000

In Nature's infinite book of secrecy
A little I can read

William Shakespeare

Oliver und meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS	Seite
Einleitung	1
Chemische Struktur	1
Wirkmechanismus	1
Therapeutische Anwendung, Wirkungen, Nebenwirkungen	2
Pharmakokinetik und Pharmakodynamik	2
- Absorption und systemische Bioverfügbarkeit	2
- Verteilung	2
- Plasmaeiweißbindung	3
- Metabolismus und Elimination	3
- Wechselwirkungen	4
- Empfindlichkeit	4
- Pharmakologie bei Intensivpatienten	4
Material und Methoden	5
Patienten	5
Apparativer Aufbau des Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographen	5
Bestimmung von Midazolam, 1-Hydroxymidazolam und Clonazepam	6
- Mobile Phase	6
- Stammlösungen	6
- Nachweisbereich und Reproduzierbarkeit	7
- Festphasenextraktion	9
- Wiederfindung und Reproduzierbarkeit	10
- Klinische Anwendung	11
- Auswertung	12
Ergebnisse	14
Patientendaten	14
Aufwachzeiten	15
Sedationsgrad und Midazolamkonzentration im Plasma	17
Zeitlicher Verlauf der Plasma-Konzentrationen	19
Pharmakokinetik	21
- Totale Clearance	22
- Verteilungsvolumina	23
- Eliminationshalbwertszeiten	24
- Vergleich zwischen Männern und Frauen	26
- Vergleich zwischen Altersgruppen	27
- Vergleich zwischen Normal- und Übergewichtigen	28
- Gegenüberstellung verschiedener Erkrankungsgruppen	29
Diskussion	30
Zusammenfassung	44
Literatur	45
Anhang	50

Untersuchungen zur Dosierung und Pharmakokinetik von Midazolam bei langzeitsedierten Intensivpatienten

Einleitung

Chemische Struktur

Midazolam ist ein Benzodiazepinderivat, dessen Struktur einige Eigenschaften bedingt, die es von anderen Benzodiazepinen unterscheidet (siehe Abb. 1).

Im pH-Bereich < 4 öffnet sich der Imidazolring, und es entsteht ein stabiles, gut wasserlösliches primäres Amin. Durch die Wasserlöslichkeit werden Reaktionen an der Injektionsstelle vermieden, die bei Verwendung anderer Lösungsmittel auftreten können.

Bei pH-Werten > 4 schließt sich der Ring, und es entsteht ein lipophiles Benzodiazepin, das unter physiologischen Bedingungen nach oraler Gabe rasch resorbiert wird und durch zügige Diffusion in das zentrale Nervensystem einen schnellen Wirkungseintritt aufweist (1). Die Oxidation der Methylgruppe am C1-Atom des Imidazolringes durch das hepatische Enzymsystem erfolgt rascher als der Abbau der klassischen Benzodiazepine; dies erklärt die kurze Wirkdauer (2). Der stärkere hypnotische Effekt beruht auf dem zusätzlichen Fluoratom am Benzolring.

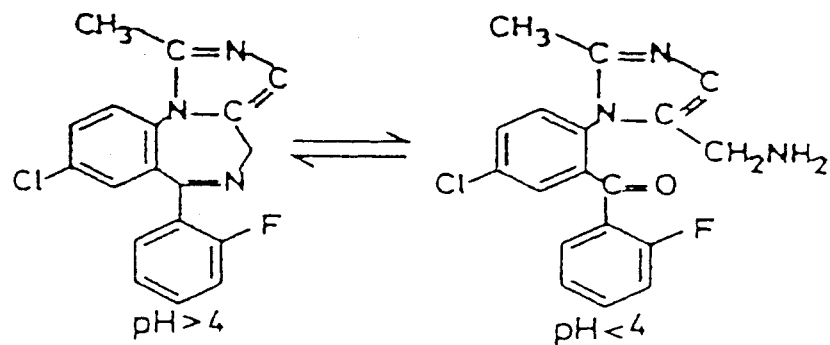


Abb. 1 Strukturformeln von Midazolam

Wirkmechanismus

Der Hauptangriffsort der Benzodiazepine ist das limbische System. Dort wird durch Aktivierung prä- bzw. postsynaptischer Rezeptoren für Gamma-Aminobuttersäure (GABA) eine Dämpfung der emotionsbedingten Aktivierung des "Wachsystems" in der Formatio reticularis hervorgerufen (3). GABA ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im ZNS. Die dämpfende Wirkung auf die Gehirnaktivität wird über Chloridkanäle vermittelt. Nach Bindung von GABA an den Rezeptor öffnet sich der Chloridkanal. Der Einstrom von Chloridionen führt zur Hyperpolarisation der Zelle, die Depolarisation wird damit erschwert und die neuronale Erregbarkeit nimmt ab. Die Wirkung von GABA wird über drei verschiedene GABA-Rezeptor-Klassen vermittelt: GABA_A -, GABA_B - und GABA_C -Rezeptoren. Benzodiazepine verstärken die GABA-Wirkung durch Bindung an spezifische Strukturen des GABA_A -Rezeptors, die sogenannten „Benzodiazepinrezeptoren“. Dies führt zu verlängerten Öffnungszeiten der Chloridkanäle mit vermehrtem Einstrom von Cl^- -Ionen und weiterer Abnahme der neuronalen Erregbarkeit (3).

Therapeutische Anwendung, Wirkungen, Nebenwirkungen

Midazolam findet aufgrund seiner anxiolytischen, sedativ-hypnotischen, muskelrelaxierenden und antikonvulsiven Eigenschaften und seiner im Vergleich zu anderen Anästhetika geringen Toxizität breite Anwendung. In der Anästhesie wird es zur Prämedikation, zur Narkoseeinleitung, als Adjuvans bei Neuroleptanästhesien und zur Narkose während diagnostischer und therapeutischer Eingriffe (Endoskopie, Koronarangiographie, Kardioversion etc.) verwendet. In der Intensivmedizin wird es zur Langzeitsedierung und zur Therapie von Krampfanfällen (Status epilepticus, Eklampsie und Tetanus) eingesetzt.

Respiratorische Funktionen und Herz-Kreislaufreaktionen werden durch langsame Injektion normaler Dosen nur selten beeinträchtigt. Bei Hypovolämie, Vasokonstriktion, Hypothermie, Anämie, koronarer Herzerkrankung oder höhergradiger Herzinsuffizienz sollte zur Vermeidung von Blutdruckabfällen eine Dosisreduktion erfolgen. Die interindividuelle Variabilität und die additiven Wirkungen anderer gleichzeitig verabreichter zentralnervös dämpfender Pharmaka sind zu berücksichtigen.

Zum Teil erwünscht ist die regelhaft auftretende anterograde Amnesie und ein verlängerter postoperativer Nachschlaf. Sogenannte "hang-over"-Effekte äußern sich in einer vorübergehenden Verlangsamung der Reaktionsgeschwindigkeit, Störungen motorischer Funktionen und Verminderung kognitiver Fähigkeiten. Insbesondere bei älteren Menschen treten häufiger Verwirrtheit und paradoxe Reaktionen nach Einnahme von Benzodiazepinen auf. In seltenen Fällen zeigen sich manische Reaktionen, Halluzinationen, Singultus, Hyperventilation, Laryngo- und Bronchospasmus oder Überempfindlichkeitsreaktionen.

Nach Gabe hoher Dosen und nach Langzeittherapie wurden Artikulationsstörungen, Ataxien und Sehstörungen mit Auftreten von Doppelbildern und Nystagmus beobachtet. Diese Veränderungen sind reversibel.

Bei Langzeittherapie (länger als 14 Tage) tritt eine Abschwächung der hypnotischen Wirkung ein (Gewöhnung). Auch muß in solchen Fällen mit dem Eintreten psychischer und physischer Abhängigkeit gerechnet werden. Nach monatelanger Einnahme kann nach dem Absetzen eine Entzugssymptomatik mit Angst- und Spannungszuständen, vermehrtem Träumen, Erregung, Muskelzittern und Ruhelosigkeit bis hin zu Psychosen auftreten. Eine Herabsetzung der Krampfschwelle und ein Delirium tremens sind möglich. Abruptes Absetzen kann ein Rebound-Phänomen mit Hyposomnie, Angstzuständen, Schwindel und Schwächegefühl auslösen (3, 4).

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Absorption und systemische Bioverfügbarkeit

Nach oraler Gabe wird Midazolam rasch resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden nach 20 bis 90 Minuten erreicht. Dabei besteht kein Unterschied, ob die Einnahme nüchtern, eine Stunde vor oder während der Mahlzeit erfolgt. Eine Stunde nach einer Mahlzeit ist jedoch mit einer verzögerten und verminderten Resorption zu rechnen (1). Der first-pass-Effekt ist variabel, insgesamt aber sehr ausgeprägt, so daß die systemische Bioverfügbarkeit zwischen 30 und 70 % schwankt. Bei Patienten mit nachgewiesener Leberzirrhose liegt die Bioverfügbarkeit aufgrund eines verminderten first-pass-Effektes mit 76 % deutlich höher (5). Nach intramuskulärer Injektion beginnt die Wirkung nach etwa 15 Minuten, maximale Plasmaspiegel finden sich nach 20 bis 30 Minuten. Da die primäre Leberpassage umgangen wird, erhöht sich die Bioverfügbarkeit auf 82 bis 91 % (1).

Nach rektaler Applikation erreichen 52 % der verabreichten Menge die systemische Zirkulation mit maximalen Spiegeln nach circa 30 Minuten (1).

Verteilung

Nach intravenöser Injektion verteilt sich Midazolam innerhalb von 5 bis 30 Minuten in die gut durchbluteten Gewebe einschließlich dem zentralen Nervensystem (1, 2). Im Liquor wurde es nach intravenöser Gabe von 0,075 mg/kg in geringer Konzentration nachgewiesen, nicht

jedoch nach einmaliger intramuskulärer Injektion von 0,075 mg/kg oder oraler Applikation von 15 mg (2). Wie die anderen Benzodiazepine passiert auch Midazolam die Plazentaschranke (2).

Das scheinbare Verteilungsvolumen liegt zwischen 0,4 und 2,0 l/kg, mit erheblichen interindividuellen Unterschieden (2). Bei Kindern beträgt es etwa 1,5 l/kg, bei über 80jährigen kann es bis auf 3,0 l/kg ansteigen (1). Frauen weisen altersunabhängig ein höheres Verteilungsvolumen auf als Männer (6). Bei Adipositas (6) und während der Schwangerschaft nimmt das Verteilungsvolumen zu (2).

Plasmaeiweißbindung

Midazolam ist im Plasma zu 94 bis 96 % an Eiweiß (Albumin) gebunden. Dieser Anteil vermindert sich bei Niereninsuffizienz auf 93 % (2, 7). Schwache Säuren, wie z.B. Valproinsäure, verdrängen Midazolam aus der Plasmaeiweißbindung (1).

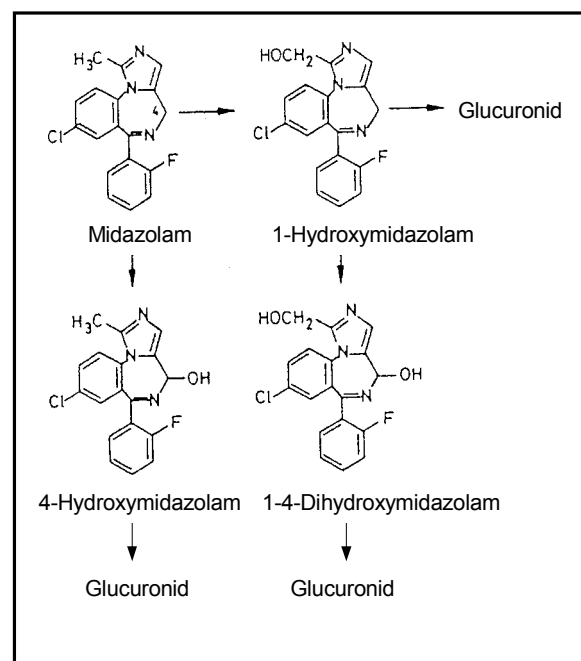
Metabolismus und Elimination

Midazolam wird überwiegend in der Leber, zum Teil aber auch extrahepatisch durch die Subfamilie CYP3A4 der Cytochrome P450 hydroxyliert. Der Abbau erfolgt abhängig von der Leberperfusion und der Enzymkapazität (8).

Der Hauptmetabolit 1-Hydroxymidazolam wird mit einer Halbwertszeit von etwa 60 Minuten glukuronidiert und das Konjugat wird mit einer Halbwertszeit von ca. 80 Minuten renal eliminiert. Auf einem Nebenweg werden 4-Hydroxymidazolam und 1,4-Dihydroxymidazolam mit den entsprechenden Glukuroniden gebildet. Die hydroxylierten Metabolite verfügen über eine nur geringe biologische Aktivität und sind aufgrund ihrer raschen renalen Elimination im Plasma nur in sehr niedriger Konzentration vorhanden (1). Der metabolische Abbau des Midazolam ist in Abbildung 2 dargestellt.

Midazolam besitzt mit 1,5 bis 4,5 Stunden von allen Benzodiazepinen die kürzeste Eliminationshalbwertszeit. Dies ist bedingt durch die hohe systemische Clearance (300 bis 700 ml/min), die bis zu 50 % der Leberperfusion betragen kann (1, 2). Da Midazolam enzymatisch abgebaut wird, ist die Clearance in erster Linie als eine Enzymleistung zu verstehen.

Bei Übergewicht ist die Eliminationshalbwertszeit aufgrund eines erhöhten Verteilungsvolumens verlängert (2, 6). Bei älteren Menschen ist die systemische Clearance



verringert und das Verteilungsvolumen kann erhöht sein, so daß die Eliminationshalbwertszeit ebenfalls verlängert ist (2, 6).

Bei Urämie ist zwar die Plasmaeiweißbindung vermindert, die Elimination des freien Arzneimittels bleibt jedoch unbeeinflusst (7).

Bei Patienten mit Leberzirrhose ist infolge der erniedrigten hepatischen Perfusion und einer verminderten Enzymkapazität die systemische Clearance und damit die Elimination herabgesetzt (5, 9).

Bei herzinsuffizienten Patienten (NYHA Stadium II und III) ist als Folge des reduzierten hepatischen Blutflusses die Clearance um 30% herabgesetzt und die Eliminationshalbwertszeit um 50 % verlängert (10).

Auch größere chirurgische Eingriffe führen zu einer beeinträchtigten Elimination (11). Bei 14 von 217 Patienten wurden unabhängig von Alter und Art der Operation Eliminationshalbwertszeiten von 8 bis 22 h beobachtet (1, 11).

Abb. 2 Stoffwechselwege von Midazolam (1).

Wechselwirkungen

Eine gegenseitige Wirkungsverstärkung ist zwischen Midazolam und zentral wirksamen Medikamenten sowie Alkohol bekannt. Midazolam erhöht die Wirksamkeit von Muskelrelaxanzien, Analgetika und Lachgas. Die Interaktion mit zentral wirkenden Antihypertensiva und Betarezeptorenblockern unter Dauerbehandlung ist in Art und Umfang nicht vorhersehbar (4).

Die Hydroxylierung von Midazolam gilt als Indikator für die Aktivität der Subfamilie CYP3A4 des Cytochrom P450 - Enzymsystems. Für einige Pharmaka konnte ein inhibitorischer Effekt auf dieses Enzymsystem mit der Folge einer erhöhten Bioverfügbarkeit nachgewiesen werden (8). Erhöhte Plasmaspiegel von Midazolam nach oraler Gabe ließen sich bei zusätzlicher oraler Verabreichung von Erythromycin, Verapamil, Diltiazem, Cimetidin, Ketoconazol, Itraconazol und Fluconazol nachweisen. Nach enteraler Applikation von Fluconazol ist im Vergleich zur intravenösen Injektion eine stärkere Hemmung des Metabolismus von oral eingenommenem Midazolam zu beobachten. Dies läßt vermuten, daß intestinales CYP3A4 eine bedeutende Rolle für den präsystemischen Metabolismus von Midazolam spielt (8).

Empfindlichkeit

Eine erhöhte Ansprechbarkeit des zentralen Nervensystems für Midazolam ist bei älteren Menschen beschrieben (1). Ein ähnliches Phänomen vermutet man auch bei Patienten mit Leberzirrhose (9) und bei chronischer Niereninsuffizienz (7). Andere Untersucher führen die bei gleichen Midazolam-Plasmaspiegeln verstärkte Sedation bei Urämie, die sich aufgrund der reduzierten Plasmaeiweißbindung in dieser Patientengruppe einstellen kann, auf eine erhöhte zerebrale Midazolam-Konzentration zurück (12).

Pharmakologie bei Intensivpatienten

Bei Patienten, die längere Zeit auf einer Intensivstation mit Midazolam sediert wurden, fanden sich große interindividuelle Unterschiede in der Pharmakokinetik und -dynamik von Midazolam. Diese Patienten benötigen für eine effektive Sedation häufig erheblich höhere Dosen als Patienten die Midazolam im Rahmen diagnostischer und therapeutischer Eingriffe erhalten (13, 14, 15, 16). Auch ließ sich bei ihnen bisher keine Korrelation zwischen gemessenen Plasmaspiegeln und erreichtem Sedationsgrad nachweisen (13, 15, 17).

Aufgrund einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit ist bei vielen Intensivpatienten die Aufwachphase verzögert (13, 14, 15, 17, 18). Gründe für die langen Eliminationshalbwertszeiten waren entweder eine eingeschränkte metabolischen Kapazität mit verminderter Clearance und/oder ein erhöhtes Verteilungsvolumen.

Einige Untersucher führen das erhöhte Verteilungsvolumen auf einen niedrigen Albumingehalt im Plasma mit verminderter Plasmaproteinbindung zurück (19). Andere halten neben abweichenden Konzentrationen der bindenden Plasmaproteine auch eine veränderte Gewebebindung oder -perfusion für denkbar (18).

Als mögliche Ursachen der verminderten Clearance werden Hypovolämie, verminderte Leberperfusion, reduzierte Leberfunktion, Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, erniedrigtes Herzzeitvolumen, veränderte Gewebebindung, geringere Plasmaproteinbindung und Veränderungen im Rahmen einer Sepsis vermutet (13, 14, 15, 16, 18).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Gründe für die verlängerten Aufwachzeiten nach Langzeitsedation mit Midazolam zu finden. Dazu wurden die Plasmakonzentrationen von Midazolam und 1-Hydroxymidazolam bestimmt und die interindividuellen Unterschiede in der Kinetik untersucht. Eine Analyse möglicher Faktoren mit Einfluß auf die Kinetik von Midazolam und seinem Hauptmetaboliten wird versucht.

Weiterhin soll überprüft werden, ob zwischen den Plasmakonzentrationen und dem Sedationsgrad eine Korrelation nachweisbar ist.

Material und Methoden

Patienten

Die Untersuchung umfaßte 14 Patienten (3 Frauen, 11 Männer) im Alter von 17 bis 64 Jahren (Median 48 Jahre) der medizinischen Intensivstation im Universitätsklinikum Gießen, die für mindestens drei Tage beatmungspflichtig waren und deshalb einer Sedierung bedurften. Die häufigsten Gründe für den Aufenthalt auf der Intensivstation waren Pneumonie, ARDS, akute Niereninsuffizienz, Sepsis und Multiorganversagen.

Geschlecht, Alter, Größe, Körpergewicht, Wasserhaushalt, Diagnosen, frühere Dauermedikation, intensivmedizinische Therapie und Dialyseverfahren wurden protokolliert. Mit standardisierten Methoden wurden folgende Laborparameter bestimmt: Blutbild, Kreatinin, Harnstoff, Transaminasen, Gesamtbilirubin, Cholinesterase, Gesamteiweiß und Albumin.

Die Midazolam-Dauerapplikation erfolgte, meist nach einer Bolusgabe von 2 bis 30 mg, bedarfsadaptiert über eine Infusionspumpe in einem Dosisbereich von 1,15 bis 120 mg/h. Zur Analgesie wurde überwiegend Fentanyl (0,02 bis 1,16 mg/h), in einem Fall auch Ketamin (59 bis 467 mg/h) eingesetzt.

Zur Ermittlung der Plasmaspiegel wurden nach Therapiebeginn bis zum Aufwachen der Patienten täglich 10 ml Blut aus einem arteriellen oder einem zentralvenösen Zugang in Lithiumheparinat-Küvetten (Kabe Labortechnik, Nürnberg-Eisemroth) entnommen. Bei Beendigung der Midazolam-Infusion und nach 1, 2, 4 und 8 Stunden wurden ebenfalls je 10 ml Blut entnommen. Die Proben wurden nach Entnahme zentrifugiert (Universal-Zentrifuge, Hettich, Tuttlingen) und das Plasma bis zur Analyse bei - 20° C tiefgefroren.

Der Sedationsgrad wurde bei jeder Blutabnahme nach folgender Skala protokolliert:

1 = wach

2 = schlafend, auf Ansprache erweckbar

3 = nicht erweckbar, Corneal-, Würge- und/oder Hustenreflex vorhanden

4 = nicht erweckbar, Corneal-, Würge- und/oder Hustenreflex nicht vorhanden

Aufgrund der hohen Analgetikadosierung erschien es sinnvoller, die Sedationstiefe in den Stadien 3 und 4 nicht nach den Schmerzreaktionen zu beurteilen, sondern den Grad der Sedation anhand der oben aufgeführten Schutzreflexe zu überprüfen.

Apparativer Aufbau des Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographen

Zum Transport der mobilen Phase durch die Trennsäule wurde die HPLC-Pumpe Gynkotek Modell 600/200 (Gynkotek, München) verwendet. Ein automatischer Probenaufgeber (Universal HPLC Autosampler Modell 738, Alcott, Norcross, USA) gab die 50 µl-Proben drucklos in eine Speicherschleife, von der aus sie die Trennsäule erreichten. Das Säulenbett bestand aus zwei mittels eines totvolumenarmen Kupplungsstückes verbundenen Stahlsäulen (LiChrocart, 2 x 125 mm x 4 mm I.D., Bischoff Analysentechnik, Leonberg). Die Verbindungen zur Pumpe und zum Detektor (UV-Detektor 785 A, bai GmbH, Bensheim-Auerbach) wurden über Stahlkapillarrohre hergestellt. Alle Verbindungsstücke wurden über Bischoff Analysentechnik, Leonberg, bezogen. Als stationäre Phase diente C-18 Kieselgel (LiChrospher 100 RP 18, endcapped, Merck, Darmstadt). Von dem Trägermaterial wurden 1,7 g in 27 ml Propanol-2 suspendiert und im Ultraschallbad homogenisiert. Die Suspension wurde anschließend in den Füllstutzen des Säulenpackgerätes (Shandon, Pittsburgh, USA) gegeben und bei 600 bar mit reinem Methanol (Burdick & Jackson, Muskegon, USA) in die mit einem Endfitting verschlossene Stahlsäule gepreßt. Im Anschluß an den Packvorgang erfolgte über 5 Minuten die Konditionierung mit Methanol/Aqua ad injectabilia (50/50, vol.%). Aqua ad injectabilia wurde von Pharmacia, Erlangen, bezogen. Nach Äquilibrierung mit mobiler Phase für etwa 24 Stunden war die Säule betriebsbereit. Die Flußrate der mobilen Phase betrug 1,4 ml/min. Die Detektion bei 254 nm erfolgte in einem Durchflußphotometer, dessen Signale über einen Integrator (Shimadzu - CR 6A, Shimadzu, Kyoto, Japan)

graphisch registriert und quantitativ ausgewertet wurden. Die abgebildeten Chromatogramme wurden mit einem Papiervorschub von 2 mm/min und einer Empfindlichkeit von 1 mV/Vollausschlag aufgezeichnet.

Bestimmung von Midazolam, 1-Hydroxymidazolam und Climazolam in Plasma

Die Analytik wurde mit einigen Modifikationen in Anlehnung an eine Veröffentlichung von Sautou und Mitarbeitern (20) durchgeführt.

Als interner Standard diente Climazolam, ein zur Sedation bei Kleintieren verwendetes Benzodiazepin. Midazolam, 1-Hydroxymidazolam und der interne Standard wurden von Hoffmann-La Roche, Basel, Schweiz bezogen.

Mobile Phase

Zur Trennung und Quantifizierung von Midazolam, 1-Hydroxymidazolam und Climazolam wurde nach einer Reihe von Vorversuchen die mobile Phase aus folgenden Komponenten hergestellt:

- 460 ml 0,01 M NaH_2PO_4 -Lösung (Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat p.a., Merck, Darmstadt)
- 310 ml Acetonitril (Merck, Darmstadt)
- 230 ml Methanol High Purity Solvent (Burdick & Jackson, Muskagon, USA)

Die Lösung wurde 10 min im Ultraschallbad entgast (Sonorex TK 52 Transistor, Bandelin, Berlin) und im Anschluß mit 1N Natronlauge auf einen pH-Wert von 8,3 eingestellt.

Stammlösungen

Midazolam, 1-Hydroxymidazolam und Climazolam wurden zunächst in Methanol gelöst (1mg/ml Methanol). Standardlösungen wurden aus der Stammlösung durch Zusatz von mobiler Phase hergestellt.

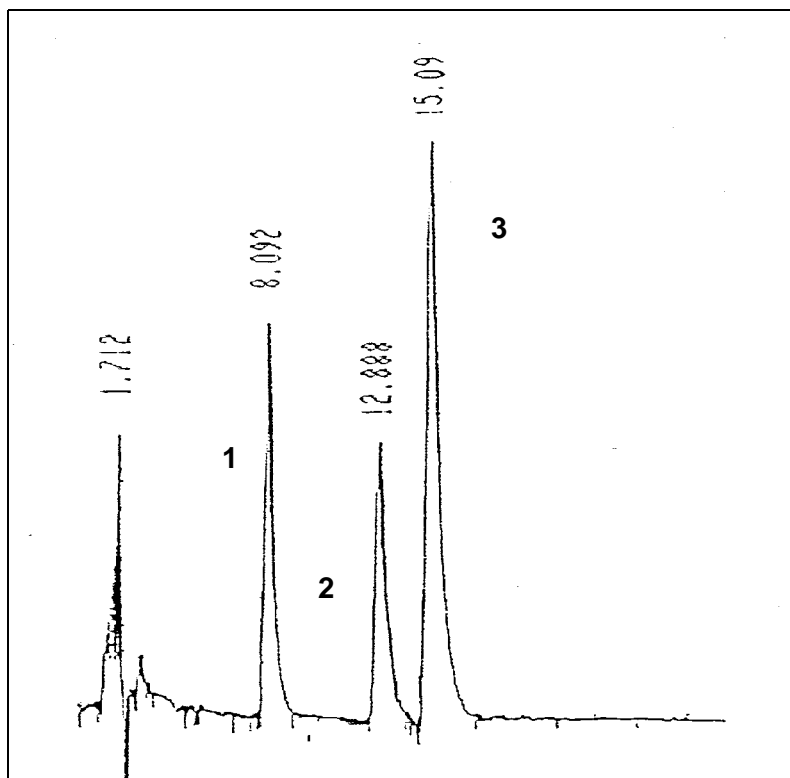


Abb. 3: Chromatogramm einer wäßrigen Lösung.
1 = 1-Hydroxymidazolam (200 ng/ml),
2 = Midazolam (200 ng/ml),
3 = Climazolam (500 ng/ml).
Retentionszeiten in Minuten.

Nachweisbereich und Reproduzierbarkeit

Das Chromatogramm von Midazolam, 1-Hydroxymidazolam und Climazolam in einer wässrigen Lösung ist in Abbildung 3 wiedergegeben. Die mit Standardlösungen ermittelten Meßwerte für die Peakhöhen der drei Substanzen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Die untere Nachweisgrenze für Midazolam- und 1-Hydroxymidazolam liegt für wässrige Proben bei einer Konzentration von 31 ng/ml (Standardabweichung 9,6 bzw. 5,4 %). Der lineare Nachweisbereich ist in Abbildung 4 wiedergegeben. Die Reproduzierbarkeit an fünf verschiedenen Tagen ergab Standardabweichungen bis 6,8 % (Tabelle 2).

Tab. 1: Bestimmung von Midazolam (M), 1-Hydroxymidazolam (H) und Climazolam (C) in wässrigen Stammlösungen. Die gemessenen Werte wurden über die Peakhöhe ermittelt (Messungen an einem Tag).

M [ng/ml]	Peakhöhe					\bar{x}	SD	SD%
25000	37528	35884	37390	36320	38638	37152	1085	2,9
20000	31698	31411	30737	32270	31615	31546	553	1,8
10000	15341	15440	15788	15658	15801	15606	207	1,3
5000	7695	7885	8165	7814	7901	7892	173	2,2
2500	4052	3891	3935	4079	3913	3974	85	2,2
1250	1940	1934	1982	1992	1958	1961	25	1,3
1000	1747	1740	1777	1744	1689	1739	32	1,8
500	881	865	889	853	878	873	14	1,6
250	421	445	430	425	461	436	16	3,8
125	218	216	222	223	225	221	4	1,7
62,5	100	106	102	105	111	105	4	4,0
31,25	40	40	48	46	39	43	4	9,6
H [ng/ml]	Peakhöhe					\bar{x}	SD	SD%
25000	63571	60914	63289	61599	64874	62849	1591	2,5
20000	51214	50940	50027	52459	51366	51201	874	1,7
10000	25385	25118	25574	25485	25740	25460	232	0,9
5000	12405	12643	13111	12588	12740	12697	261	2,1
2500	6503	6228	6323	6570	6312	6387	143	2,2
1250	3121	3119	3171	3197	3140	3150	34	1,1
1000	2713	2721	2780	2719	2645	2716	48	1,8
500	1370	1362	1393	1340	1377	1368	20	1,4
250	651	684	677	660	716	678	25	3,7
125	337	339	338	352	337	341	6	1,9
62,5	156	180	160	176	171	169	10	6,1
31,25	56	60	61	64	64	61	3	5,4
C [ng/ml]	Peakhöhe					\bar{x}	SD	SD%
6000	6541	6822	6594	6677	7029	6733	197	2,9
3000	3433	3511	3501	3396	3554	3479	64	1,8
1500	1758	1769	1767	1771	1776	1768	7	0,4
750	844	881	867	862	890	869	18	2,0
375	424	433	435	432	422	429	6	1,4
187	204	206	210	205	213	208	4	1,8

\bar{x} = Mittelwert; SD = Standardabweichung; SD% = Standardabweichung in % des Mittelwertes.

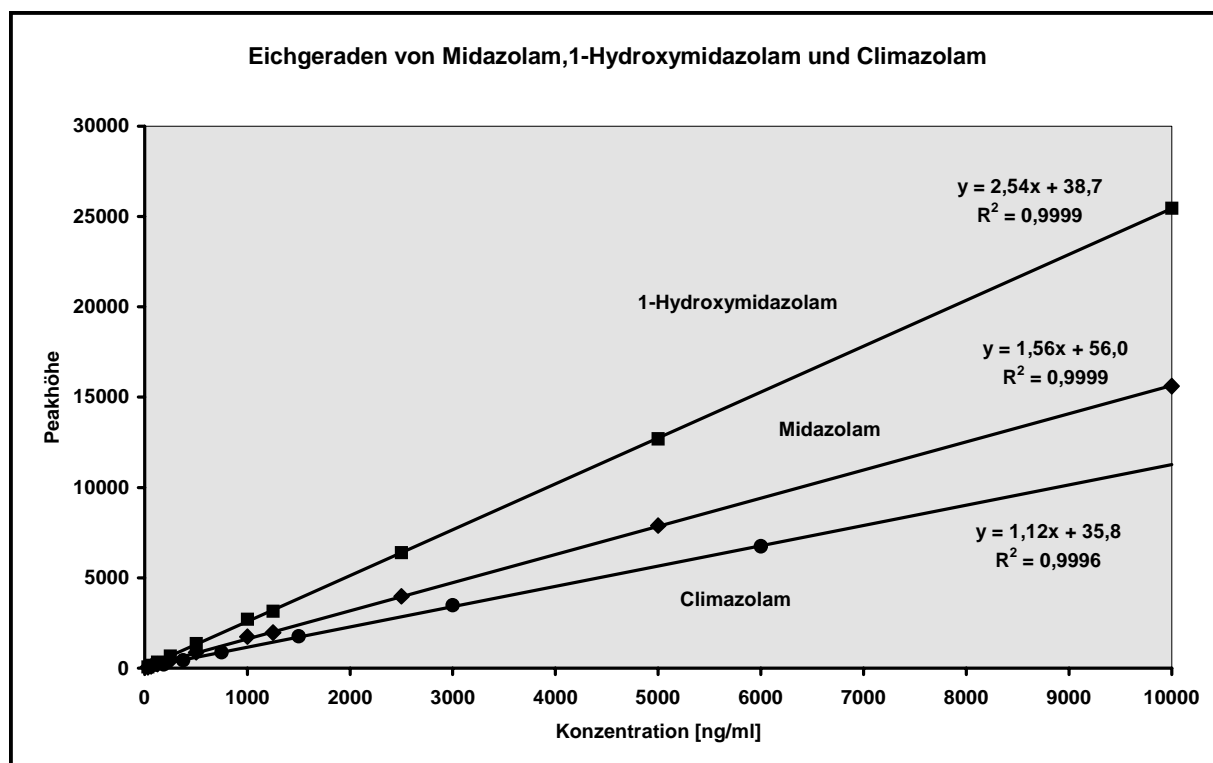


Abb. 4: Linearer Nachweisbereich von Midazolam, 1-Hydroxymidazolam und Climazolam. Dargestellt sind die Mittelwerte aus Tabelle 1. y =Regressionsgerade, R^2 = Bestimmtheitsmaß.

Tab. 2: Tag-zu-Tag-Reproduzierbarkeit. Verhältnis der Peakhöhen von Midazolam (M) und 1-Hydroxymidazolam (H) zu jeweils 500 ng/ml Climazolam (C). Bestimmung in wässrigen Lösungen.

M/C						
ng/ml	6400	3200	1600	800	400	200
Tag 1	18,1	8,47	4,43	2,38	1,18	0,534
Tag 2	18,1	8,89	4,45	2,31	1,13	0,543
Tag 3	18,5	8,55	4,45	2,22	1,13	0,585
Tag 4	18,3	8,52	4,42	2,25	1,12	0,610
Tag 5	18,0	8,60	4,49	2,31	1,13	0,565
\bar{x}	18,21	8,606	4,448	2,294	1,134	0,5674
SD	0,21	0,166	0,027	0,062	0,015	0,0310
SD%	1,2	1,9	0,6	2,7	1,3	5,5
H/C						
ng/ml	6400	3200	1600	800	400	200
Tag 1	27,4	12,74	6,60	3,55	1,71	0,918
Tag 2	27,5	12,78	6,68	3,43	1,65	0,825
Tag 3	28,0	12,78	6,67	3,34	1,65	0,758
Tag 4	28,0	12,87	6,75	3,32	1,70	0,840
Tag 5	27,4	12,98	6,63	3,46	1,69	0,835
\bar{x}	27,66	12,830	6,666	3,420	1,680	0,8352
SD	0,31	0,096	0,057	0,094	0,028	0,0569
SD%	1,1	0,8	0,9	2,7	1,7	6,8

\bar{x} = Mittelwert; SD = Standardabweichung; SD% = Standardabweichung in % des Mittelwertes.

Festphasenextraktion

Zur Vermeidung von Störungen bei der Detektion und zur Verhütung einer Überladung der stationären Phase mußten die Plasmapbestandteile weitestgehend aus der Probe entfernt werden. Optimale Extraktionsbedingungen nach Zusatz bekannter Mengen von Midazolam, 1-Hydroxymidazolam und Clomazolam wurden experimentell ermittelt. In einem ersten Schritt wurde 1 ml Plasma mit 1 ml einer Lösung aus 70 ml Acetonitril, 30 ml Aqua ad injectabilia und 50 µl Clomazolam-Stammlösung deproteinisiert.

Nach 1 min. Durchmischung auf einem Rüttler (Rotationsmischer 3300, Eppendorf, Hamburg) wurde die Probe 5 Minuten bei 2000 g zentrifugiert (Zentrifuge 5412, Eppendorf, Hamburg) und der Überstand mit 2 ml Aqua verdünnt. Für die Festphasenextraktion wurden die Extraktionskartuschen (Bond-Elut C 18 size 3cc/200 MG, Varian, Harbor City, USA) vor ihrer Verwendung zunächst mit 2 ml Methanol konditioniert, um die C 18-Ketten des Kieselgels zu aktivieren und Verunreinigungen zu entfernen. Anschließend wurden die Säulen mit 2 ml Aqua ad injectabilia gespült. Die Proben wurden dann auf das Trägermaterial gegeben und sickerten der Schwerkraft folgend durch das Gel. Die Probengefäße und Extraktionssäulen wurden danach mit 2 mal 2 ml einer Acetonitril-Aqua-Methanol-Lösung (10:88:2 vol.%) gespült und im Wasserstrahlvakuum (Drylab, Leybold, Hanau) mit einem Enddruck von ca. 400 mbar 3 bis 4 Minuten getrocknet. Nach Entfernen letzter Flüssigkeitsreste an den Kartuschen mit Hilfe eines Kleenex-Tuches erfolgte die Elution mit 1 ml Methanol. Die Eluate wurden in 1,5 ml-Eppendorf-Reaktionsgefäßen gesammelt und bei 35° C im Stickstoffstrom zum Trocknen gebracht. Der Rückstand wurde in 1 ml mobiler Phase auf dem Rüttler in Lösung gebracht. Für die Bestimmung von Konzentrationen < 200 ng/ml wurde die Probe in nur 150 µl mobiler Phase aufgenommen. Anschließend wurden die Proben 5 Minuten zentrifugiert und der Überstand auf die HPLC-Säule gegeben.

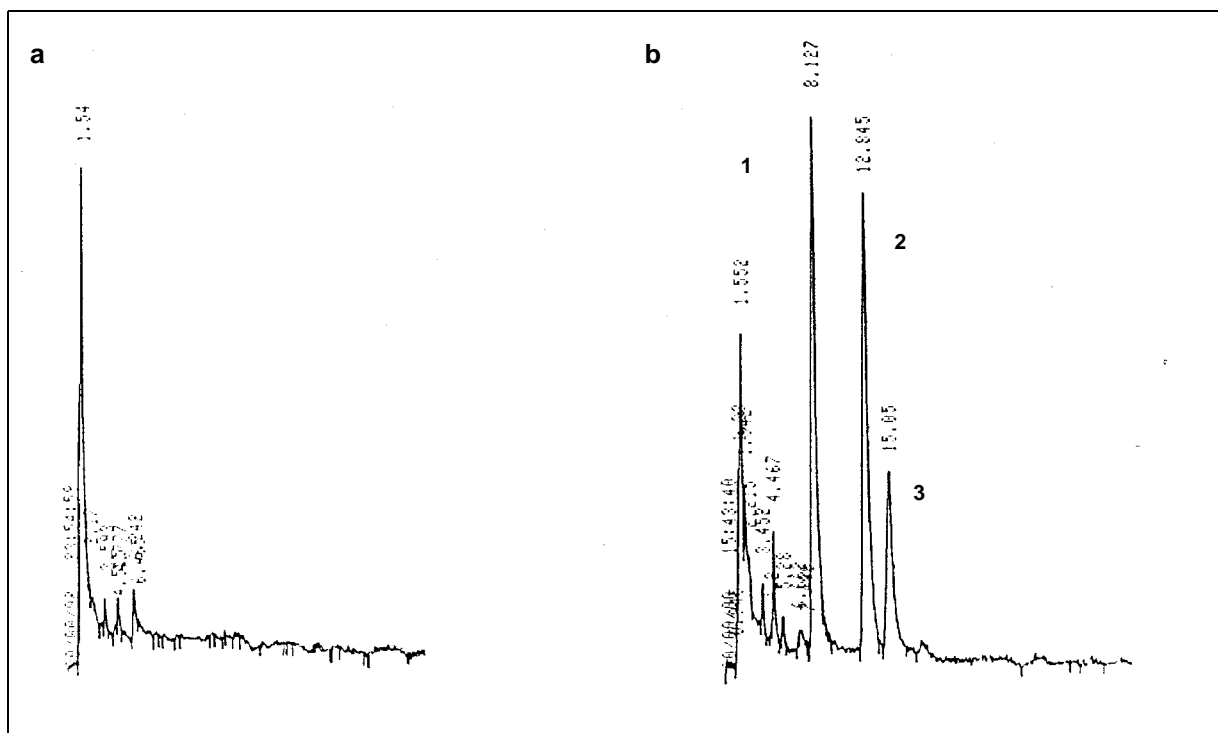


Abb. 5 Chromatogramme von extrahiertem Kontrollplasma (a) und Probenplasma (b) nach Zusatz von 1-Hydroxymidazolam (1), Midazolam (2) und Clomazolam (3). Retentionszeiten in Minuten.

Wiederfindung und Reproduzierbarkeit

Die Chromatogramme von 1-Hydroxymidazolam, Midazolam und Climazolam nach Festphasenextraktion aus Plasma sind in Abbildung 5 wiedergegeben. Die Analyse der Wiederfindungsraten von Midazolam und 1-Hydroxymidazolam erfolgte für den Konzentrationsbereich von 400 - 6400 ng/ml. Dazu wurde 1 ml Plasma mit einer bekannten Menge Midazolam, 1-Hydroxymidazolam sowie je 500 ng/ml Climazolam versetzt, mit Hilfe der Festphasenextraktion gereinigt und die erhaltenen Eluate mittels HPLC quantifiziert. Analoge Konzentrationen wässriger Lösungen wurden bei jeder Meßreihe mitgeführt. Die Reproduzierbarkeit für die verschiedenen Konzentrationen wurde durch Fünffach-Bestimmungen untersucht. Die Wiederfindungsrate (Recovery) betrug für Midazolam 92,7%, für 1-Hydroxymidazolam 93,8% und für Climazolam 94,0% (Tabelle 3).

Tab. 3: Wiederfindung von Midazolam (M), 1-Hydroxymidazolam (H) und Climazolam (C) nach Plasmaextraktion.

M	ng/ml	Peakhöhe					\bar{x}	SD	SD%
Plasma	6400	5597	5382	5348	5119	5449	5375	174	3,2
	3200	2633	2488	2852	2710	2981	2733	191	7,0
	1600	1389	1285	1357	1266	1262	1312	58	4,4
	800	705	715	745	714	746	725	19	2,6
	400	364	407	403	378	382	387	18	4,6
wässrige Lösungen	6400	6192	6121	6001	6265	6403	6196	151	2,4
	3200	3110	3033	2949	2798	2806	2937	140	4,8
	1600	1491	1485	1338	1473	1514	1460	70	4,8
	800	804	786	760	785	781	779	17	2,2
	400	382	385	378	378	400	385	9	2,4
ng/ml	6400	3200	1600	800	400				
\bar{x} , Plasma	5375	2733	1312	725	387	<u>Midazolam</u> Recovery: 92,7%			
\bar{x} , wässrig	6196	2937	1460	779	385				
Recovery %	86,7	93,1	89,9	93,1	100,5				
H	ng/ml	Peakhöhe					\bar{x}	SD	SD%
Plasma	6400	8234	7788	8125	8060	8307	8049	200	2,5
	3200	4418	4572	4051	4272	3981	4347	247	5,7
	1600	1899	1900	2029	1922	2047	1943	73	3,7
	800	1090	1063	1108	1057	1057	1087	23	2,1
	400	565	635	560	599	573	587	31	5,3
wässrige Lösungen	6400	9709	9516	9073	9350	9422	9414	233	2,5
	3200	4199	4205	4410	4551	4677	4341	211	4,9
	1600	2382	2272	2186	2234	2220	2269	75	3,3
	800	1158	1175	1079	1144	1134	1138	38	3,2
	400	585	574	560	577	573	574	9	1,6
ng/ml	6400	3200	1600	800	400				
\bar{x} , Plasma	8049	4347	1943	1087	587	<u>1-Hydroxymidazolam</u> Recovery: 93,8%			
\bar{x} , wässrig	9414	4341	2269	1138	574				
Recovery %	85,5	100,1	85,6	95,5	102,3				
C [500 ng/ml]	M, H [ng/ml]	Peakhöhe					\bar{x}	SD	SD%
Plasma	6400	447	386	410	414	431	418	23	5,5
	3200	459	459	453	454	438	453	9	1,9
	1600	428	448	475	464	447	452	18	4,0
	800	436	420	447	428	370	420	30	7,1
	400	437	444	440	440	402	433	17	4,0
wässrige Lösungen	6400	466	446	488	487	439	465	23	4,9
	3200	464	467	462	456	488	467	12	2,6
	1600	461	460	459	462	458	460	2	0,3
	800	462	471	464	460	465	464	4	0,9
	400	458	469	449	458	459	458	7	1,6
M, H [ng/ml]	6400	3200	1600	800	400				
\bar{x} , Plasma	418	453	452	420	433	<u>Climazolam</u> Recovery: 94,0%			
\bar{x} , wässrig	465	467	460	464	458				
Recovery %	89,9	97,0	98,3	90,5	94,5				

\bar{x} = Mittelwert; SD = Standardabweichung; SD% = Standardabweichung in % des Mittelwertes.

Klinische Anwendung

Die Blutproben der Patienten wurden in Lithiumheparinat-Küvetten aufgenommen und zur Trennung der Blutzellen anschließend 5 Minuten bei 400 g zentrifugiert (Universal-Zentrifuge, Hettich). Das Plasma wurde in Portionen zu 1 ml bei - 20° C tiefgefroren.

Jede Probe wurde zweimal chromatographiert und die Mittelwerte beider Bestimmungen wurden verwendet. Kontrollproben wurden bei jeder Meßreihe mitgeführt. Bei Plasmaproben von Patienten mit Konzentrationen unter 200 ng/ml wurde eine weitere Probe erneut extrahiert und das Eluat nach dem Trocknen in nur 150 µl mobiler Phase aufgenommen. Der untere Nachweisbereich im Plasma lag bei 25 ng/ml. Die Plasmaspiegel wurden über die Peakhöhen mit Hilfe der Eichgeraden ermittelt (Tabelle 4 und Abbildung 6).

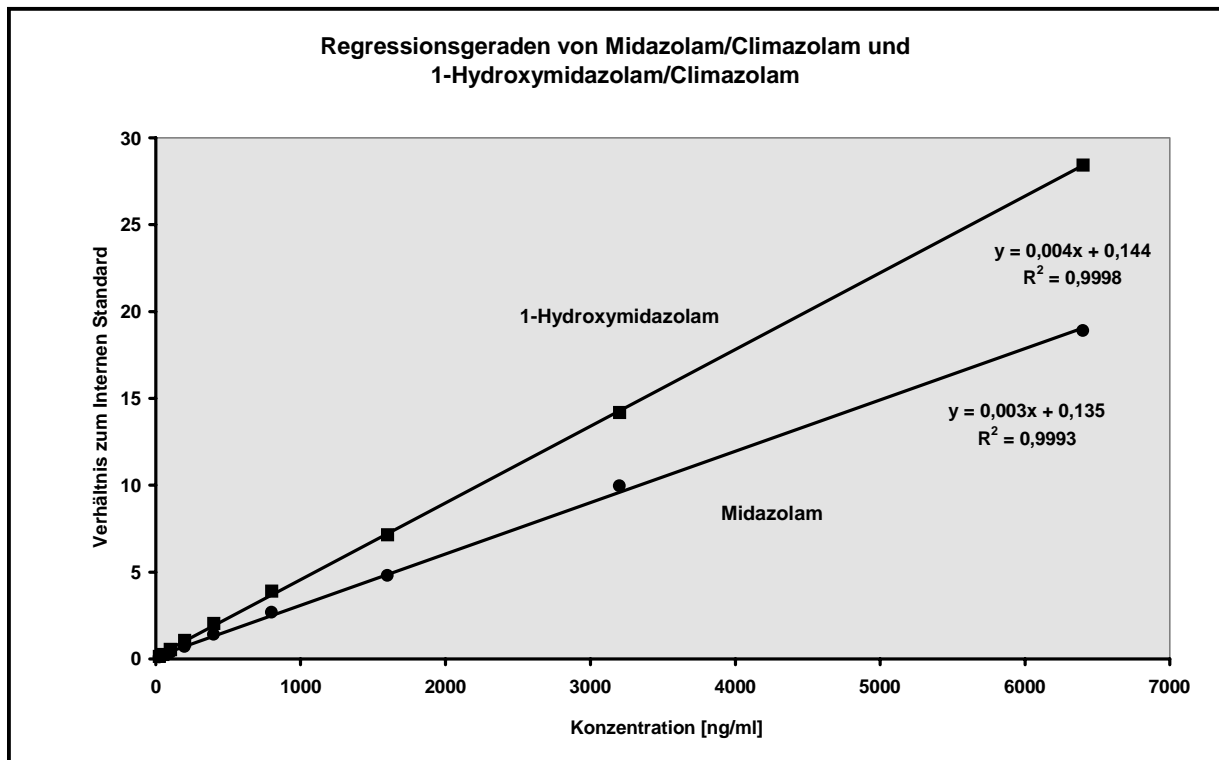


Abb. 6: Ermittlung der Regressionsgeraden (y) zur Bestimmung der Midazolam- und 1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel. R^2 = Bestimmtheitsmaß

Tab. 4: Reproduzierbarkeit der Bestimmung von Midazolam (M) und 1-Hydroxymidazolam (H) aus Plasma. Verhältnis der Peakhöhen zu 500 ng/ml Clonazepam (C).

M/C	Konzentration	ng/ml								
		6400	3200	1600	800	400	200	100	50	25
		18,7	9,97	4,96	2,63	1,43	0,687	0,342	0,159	0,093
		19,4	9,72	4,71	2,70	1,44	0,687	0,351	0,168	0,092
		18,6	9,83	4,81	2,60	1,38	0,677	0,352	0,152	0,102
		18,4	9,75	4,69	2,73	1,40	0,702	0,358	0,168	0,081
		19,3	10,53	4,80	2,65	1,36	0,713	0,349	0,159	0,080
\bar{x}		18,9	9,96	4,79	2,66	1,40	0,693	0,350	0,161	0,089
SD		0,4	0,33	0,11	0,05	0,03	0,014	0,006	0,007	0,009
SD%		2,3	3,3	2,2	2,0	2,4	2,1	1,6	4,2	10,3
H/C	Konzentration	ng/ml								
		6400	3200	1600	800	400	200	100	50	25
		29,1	15,08	7,30	3,94	2,01	1,04	0,522	0,248	0,150
		28,0	14,74	6,98	3,99	2,07	1,02	0,548	0,269	0,148
		28,3	14,73	7,20	3,87	2,06	1,05	0,537	0,263	0,145
		29,0	14,38	7,04	3,88	2,03	1,07	0,534	0,268	0,122
		27,8	15,61	7,22	3,87	2,06	1,09	0,576	0,239	0,118
\bar{x}		28,4	14,91	7,15	3,91	2,05	1,05	0,543	0,257	0,137
SD		0,6	0,46	0,13	0,05	0,03	0,03	0,020	0,013	0,015
SD%		2,1	3,1	1,9	1,4	1,2	2,6	3,8	5,2	11,2

\bar{x} = Mittelwert; SD = Standardabweichung; SD% = Standardabweichung in % des Mittelwertes.

Auswertung

Die pharmakokinetischen Daten wurden unter Anwendung des Programms HOEREP-PC, Version 2.00.06, ermittelt (21). HORREP-PC ist ein computergestütztes Programm zur Auswertung pharmakokinetischer Daten. Es erlaubt die Bearbeitung von Datensätzen, die unter den Bedingungen der einmaligen oder wiederholten Arzneimittelgabe erhoben wurden. Pharmakokinetische Kenngrößen können auf dem Wege der modellunabhängigen Auswertung ermittelt oder modellabhängig über eine vollständige Modellanpassung in Form einer Summe von Exponentialfunktionen geschätzt werden, wobei die folgende Modellfunktion zugrunde gelegt wird:

$$f(t) = \sum_{j=1}^n C_j \cdot e^{-\lambda_j \cdot t}$$

C_j und λ_j sind die Hybridkonstanten eines n-Kompartiment-Modells, wobei n die Anzahl der Kompartimente anzeigt. Mit dieser Hybriddarstellung lassen sich die gängigen pharmakokinetischen Modelle beschreiben. Das angemessene Modell wird interaktiv unter der Kontrolle des Benutzers in Anlehnung an das Abschälverfahren ermittelt. Die Anpassung erfolgt nach der Methode der kleinsten Quadrate. Eine unterschiedliche Gewichtung der einzelnen Abweichungsquadrate ist möglich. Das Anpassungsergebnis kann interaktiv sowohl graphisch als auch numerisch beurteilt werden. Die Konzentrations-Zeit-Daten nach einmaliger oder mehrfacher Arzneimittelgabe werden im modellabhängigen Fall durch eine Summe von Exponentialfunktionen ausgeglichen. Die Ausgleichsfunktion für die Midazolam-Daten bestand in einer einzigen Exponentialfunktion. Unter Berücksichtigung des Dosierungsschemas (D) wurden die Parameter C und λ der Exponentialfunktion so ermittelt,

daß die Summe der Abweichungsquadrate minimal wird. Aus diesen Parametern der Exponentialfunktionen werden alle weiteren pharmakokinetischen Kenngrößen berechnet. Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{50\%}$) ergibt sich aus dem Exponentialkoeffizienten nach der folgenden Formel:

$$t_{50\%} = \frac{\ln(2)}{\lambda}$$

Sind mehrere Exponentialfunktionen angepaßt worden, dann wird die terminale Halbwertszeit ($t_{50\%.z}$) aus der kleinsten Hybridkonstante λ_z berechnet:

$$t_{50\%.z} = \frac{\ln(2)}{\lambda_z}$$

Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) berechnet sich wie folgt:

$$AUC = \sum_{j=1}^n C_j / \lambda_j$$

Ist nur eine Exponentialfunktion - wie im vorliegenden Fall - angepaßt worden, so ist die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) der Quotient der Anfangskonzentration (C) und des Exponentialkoeffizienten:

$$AUC = C / \lambda$$

Daraus ergibt sich die totale Clearance (CL_{tot}):

$$CL_{tot} = D/AUC$$

Die mittlere Verweilzeit (MT_{tot}) ist der Quotient aus der Fläche unter der Kurve, die aus dem Konzentrations-Zeit Produkt ($C(t) \cdot t$) hervorgeht und AUMC genannt wird, und der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC). Im vorliegenden Fall einer einzelnen Exponentialfunktion ergibt sich die mittlere Verweilzeit (MT_{tot}) aus dem Exponentialkoeffizienten:

$$MT_{tot} = 1 / \lambda$$

Das steady-state-Verteilungsvolumen (V_{ss}) ist das Produkt aus totaler Clearance (CL_{tot}) und mittlerer Verweilzeit (MT_{tot}):

$$V_{ss} = CL_{tot} \cdot MT_{tot}$$

Im Fall einer einzigen Exponentialfunktion - also eines einzigen Kompartiments - ist das steady-state-Verteilungsvolumen mit dem zentralen Verteilungsvolumen gleichzusetzen.

Ergebnisse

Patientendaten

Im Rahmen dieser Studie wurden 14 Patienten (drei Frauen, elf Männer) im Alter von 17 bis 64 Jahren der medizinischen Intensivstation der Universitätsklinik Gießen untersucht. Jeder dieser Patienten war über mindestens 72 Stunden beatmungspflichtig und benötigte deshalb eine adäquate Sedierung. Die Hauptdiagnosen sowie Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht sind in Tabelle 5 aufgeführt. (Weitere erhobene Patientendaten sind im Anhang aufgeführt.)

Tab. 5

Pat.	Geschl.	A.	Gew.	Gr.	Diagnosen
HR-2	m	28	95	185	Pneumonie, ARDS
KS-14	w	50	80	165	Myokardinfarkt mit Kammerflimmern, ACVB-Operation, Sepsis mit ANV und ARDS
KR-16	w	64	75	165	Infektexazerbierte COPD, Respiratorische Globalinsuffizienz
AM-21	w	17	56	166	Verdacht auf Toxic-Schocksyndrom Multiorganversagen mit Verbrauchskoagulopathie, ARDS und ANV
SM-22	m	19	70	178	Thoraxtrauma, Milzruptur, Verbrauchskoagulopathie nach Massentransfusion, Pneumonie, ARDS
DW-23	m	64	105	181	Infektexazerbierte COPD, Respiratorische Globalinsuffizienz
RW-25	m	52	75	178	Kammerflimmern, Dissektion der rechten A. Iliaca externa, Kompartmentsyndrom, ANV (Crush-Niere), Pneumonie
PM-26	m	38	80	185	AML, Pneumonie Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention
SW-28	m	53	76	165	Terminale Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz (NYHA IV), Hämorrhagischer Schock, Pneumonie, Sepsis
LH-29	m	61	101	182	Kammerflimmern, Aspirationspneumonie, ANV Gastrointestinale Blutung
RA-37	m	27	69	181	Mitralklappenendokarditis, Sepsis mit Verbrauchskoagulopathie und ANV, Septische Hirn- und Extremitätenembolien
SS-38	m	26	68	178	Gastrointestinale Blutung, Hämorrhagischer Schock, ANV, Leberinsuffizienz, Sepsis
BA-39	m	60	108	192	Infektexazerbierte COPD, Respiratorische Globalinsuffizienz, Cor pulmonale, Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention
TA-40	m	46	88	171	Vaskulitis, Terminale Niereninsuffizienz, Pneumonie, Sepsis

Pat. = Patient; Geschl. = Geschlecht; A. = Alter (Jahre); Gew. = Gewicht (kg); Gr. = Größe (cm); ARDS = Akutes respiratorisches Distreß-Syndrom des Erwachsenen; ACVB = Aortokoronarer Venenbypass; ANV = Akutes Nierenversagen; COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; AML = Akute myeloische Leukämie.

Aufwachzeiten

Tab. 6: Angaben zur Midazolamtherapie, den Midazolam-Plasmaspiegeln und den Aufwachzeiten.

Patient	TD	D _{tot}	M/d	C _{max}	C _x	C _{wach}	1*	2*
HR-2	22	36753	1671	8368	3853	12	0	0
KS-14	13	8943	688	3653	1992	0	3	2
KR-16	10	2924	266	2574	557	73	0	0
AM-21	14	2484	177	4877	1383	0	0	0
SM-22	10	2407	267	2004	929	37	0	0
DW-23	3	1106	369	1651	1308	23	4	0
RW-25	12	1027	86	362	153	0	4	2
PM-26	19	21400	1126	21307	6318	0	2	2
SW-28	6	1761	220	4886	3033		nach 2 Tagen †	
LH-29	15	5784	413	2099	917	0	7	2
RA-37	15	7200	480	4030	1159	755	0	0
SS-38	7	1599	228	9023	7214		nach 4 Tagen †	
BA-39	5	3364	673	6601	4007	0	13	7
TA-40	4	725	181	901	574	0	11	3
x	11,1	6963	489	5167	2386	75	3,7	1,5
SD	5,7	10136	438	5344	2213	215	4,5	2,1
SD%	52	146	90	103	93	287	123	138

TD: Therapiedauer (Tage)

D_{tot}: verabreichte Midazolam-Gesamtmenge (mg)

M/d: durchschnittliche Midazolamgabe/Tag (mg)

C_{max}: maximal erreichter Midazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)

C_x: mittlere Midazolamkonzentration in der Anwendungszeit (ng/ml)

C_{wach}: Midazolam-Plasmaspiegel bei Erwachen (ng/ml)

1*: Zeit bis zum Aufwachen (Tage) nach Absetzen von Midazolam

2*: Zeit bis zum Aufwachen (Tage) nach Absetzen von Midazolam *ohne* Midazolamnachweis

†: nach dem Absetzen von Midazolam verstorben

\bar{x} : Mittelwert

SD: Standardabweichung

SD%: Standardabweichung in %.

Die untersuchten vierzehn Patienten erhielten Midazolam im Rahmen einer Analgosedierung in Kombination mit Fentanyl oder Ketamin über einen Zeitraum von 3 bis 22 Tagen (im Mittel 11 Tage). Der durchschnittliche Tagesbedarf an Midazolam, um eine adäquate Sedierung und damit Beatmungstoleranz zu erreichen, lag mit erheblichen Abweichungen bei 489 mg/Tag (89 bis 1671 mg/Tag). Nach dem Absetzen der Midazolam-Infusion erwachten nur fünf der vierzehn Patienten innerhalb von 12 Stunden, während die anderen Patienten erst nach 2 bis 13 (im Mittel 5,6) Tagen erwachten. Zwei Patienten verstarben 2 bzw. 4 Tage nach Absetzen der Analgosedierung an einer fulminanten Sepsis, ohne vorher das Bewußtsein wiedererlangt zu haben.

Sechs der Patienten mit verlängerten Aufwachzeiten erwachten erst 2 bis 7 Tage nach Abfall des Midazolam-Plasmaspiegels unter die Nachweisgrenze. Auch der Hauptmetabolit 1-Hydroxymidazolam war zu dieser Zeit nur noch bei zwei Patienten und auch nur in sehr geringer Konzentration nachweisbar (32 bis 38 ng/ml). Diese sechs Patienten wiesen alle zum Zeitpunkt der Beendigung der Midazolamgabe eine eingeschränkte Nierenfunktion auf (Tabelle 7).

Tab. 7 Nierenfunktion bei Beendigung der Midazolamgabe und Aufwachzeiten.

Kreatinin (mg/dl)	1*	2*
<1,5 (n=5)	0,8 (0-4)	0
1,5-2 (n=2)	2,5 (2-3)	2
>2 (n=5)	4,7 (0-13)	2,3 (0-7)

1*: Gesamtzeit bis zum Aufwachen (Tage) nach Absetzen von Midazolam;

2*: Aufwachzeit (Tage) nach Absetzen von Midazolam ohne Midazolamnachweis im Plasma.

Patienten mit Aufwachzeiten unter 12 Stunden waren im Schnitt 31 Jahre (17 bis 64 Jahre) alt, während Patienten mit längerer Aufwachphase einen Altersdurchschnitt von 50 Jahren (26 bis 64 Jahre) aufwiesen.

Zusammenhänge zwischen der Länge der Aufwachphase und der Therapiedauer, der verabreichten Midazolam-Gesamtmenge, der durchschnittlichen Tagesdosis und der maximalen oder der mittleren Midazolam- bzw. 1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel konnten nicht nachgewiesen werden. (Die gemessenen Metaboliten-Konzentrationen finden sich im Anhang in Tabelle 59).

Sedationsgrad und Midazolam-Konzentration im Plasma

Die erforderlichen Plasmaspiegel zur erwünschten Sedierungstiefe waren von Patient zu Patient sehr variabel, lagen aber meist deutlich über dem zur Aufrechterhaltung eines Narkosezustandes angegebenen therapeutischen Bereich von 300 bis 400 ng/ml (1).

Eine Abhängigkeit der benötigten Konzentrationen von der zugrundeliegenden Erkrankung, dem Alter der Patienten, ihrem Gewicht oder Geschlecht war nicht nachweisbar (Abbildung 7 und 8).

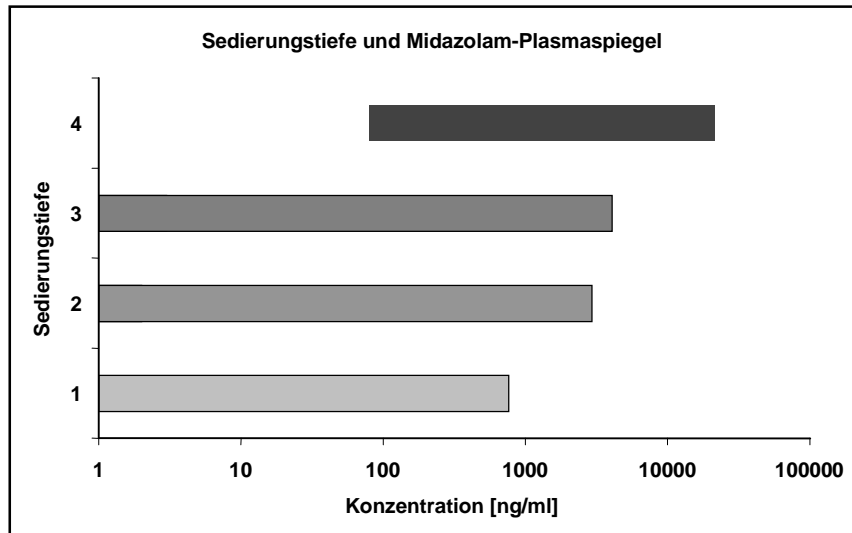


Abb. 7: Sedationstiefe in Abhängigkeit vom Midazolam-Plasmaspiegel.
Im Bereich zwischen 80 und 755 ng/ml kann jeder Sedationsgrad vorliegen.

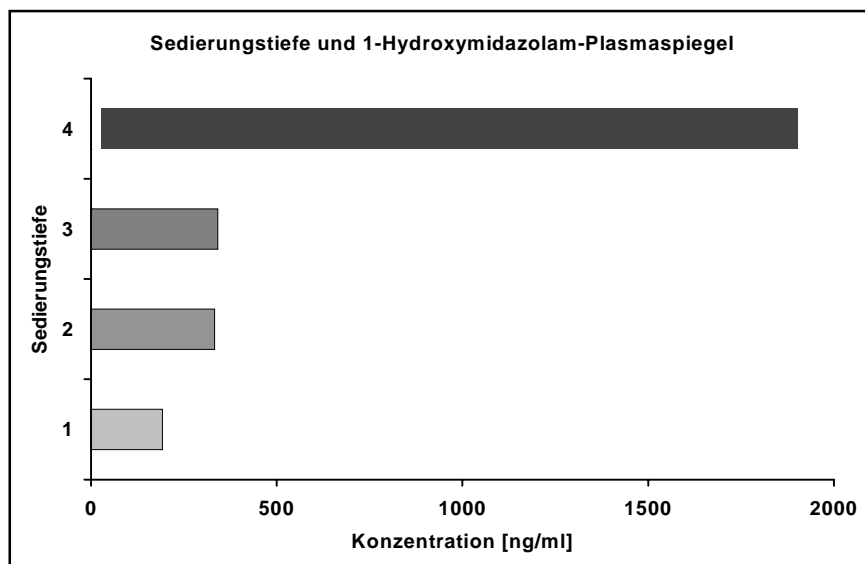


Abb. 8: Sedationstiefe in Abhängigkeit vom 1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel.

Für den einzelnen Patienten besteht jedoch ein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Midazolam-Plasmaspiegel und Grad der Sedierung (Tabelle 8).

Tab. 8: Zusammenhang zwischen Plasmaspiegel und Sedationsgrad

Sedationsgrad Patient	1	2	3	4
	Midazolam-Plasmakonzentration (ng/ml)			
HR-2	0	92	*	1840-8369
KS-14	0	0	0-232	496-3653
KR-16	44-77	47-105	141	460-2574
AM-21	0	0-53	104-142	172-4877
SM-22	37	152-531	*	638-2004
DW-23	0	143	*	620-1651
RW-25	0	*	0-362	*
PM-26	0	0	0-57	165-21307
SW-28	*	*	773-2688	1753-4886
LH-29	0	0-37	59-2291	*
RA-37	44-755	1152-2915	4028-4030	*
SS-38	*	*	*	80-9023
BA-39	0	0-56	74-2812	4956-6601
TA-40	0	0-32	87-901	*

* : keine Meßwerte vorhanden;

Zeitlicher Verlauf der Plasma-Konzentrationen

Nachfolgend sind einige Beispiele für den zeitlichen Verlauf der Midazolam- und 1-Hydroxymidazolam-Konzentrationen im Plasma graphisch dargestellt (Abbildungen 9-12).

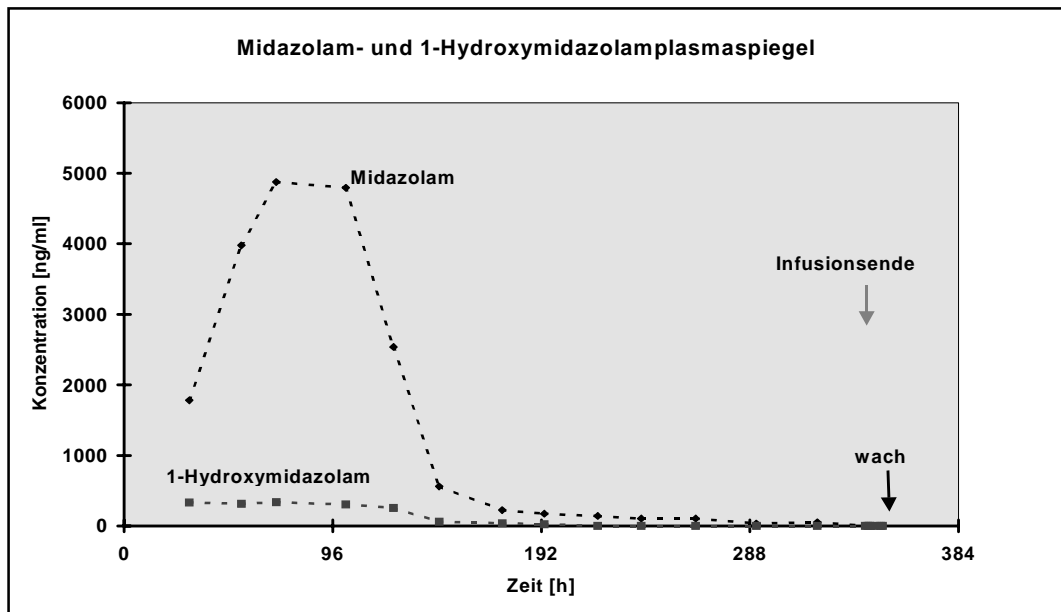


Abb. 9: Midazolam- und 1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel bei der Patientin AM-21. Die 17jährige junge Frau wurde 14 Tage mit Midazolam und Fentanyl analgosediert. Sie erwachte 10,5 h nach Beendigung der Infusion. Die hohe Midazolamkonzentration in den ersten Tagen resultierte aus einer stark verminderten totalen Clearance, die zu einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit auf 39,7 h führte. Mit Besserung des klinischen Bildes normalisierten sich die pharmakokinetischen Parameter.

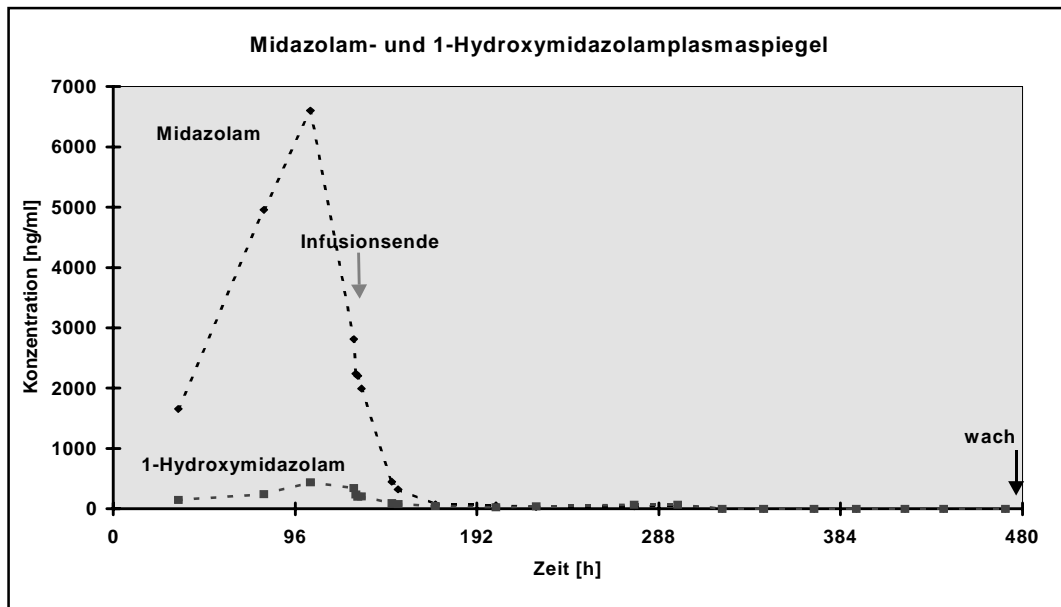


Abb. 10: Midazolam- und 1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel bei dem Patienten BA-39. Die hohen Plasmaspiegel in der Anfangsphase waren Folge einer verminderten systemischen Clearance und eines erhöhten Verteilungsvolumens. Der 60jährige Patient, der über 5 Tage Midazolam und Fentanyl erhalten hatte, erwachte erst 13 Tage nach Absetzen dieser Medikamente, obwohl 7 Tage nach Beendigung der Analgosedierung weder Midazolam noch der Metabolit im Plasma nachweisbar waren.

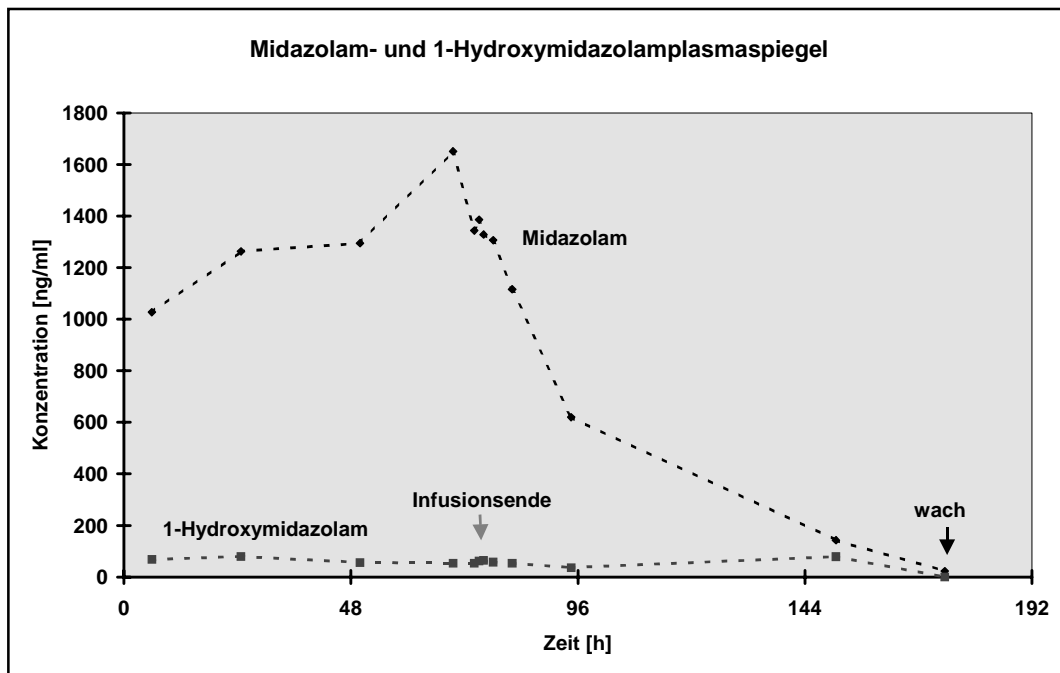


Abb. 11: Midazolam- und 1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel bei dem Patienten DW-23. Die Eliminationshalbwertszeit war infolge einer eingeschränkten systemischen Clearance während des gesamten Meßzeitraumes verlängert. Der 64jährige Mann erwachte vier Tage nach Beendigung der Midazolam-Dauerinfusion, sobald Midazolam und 1-Hydroxymidazolam nicht mehr nachweisbar waren.

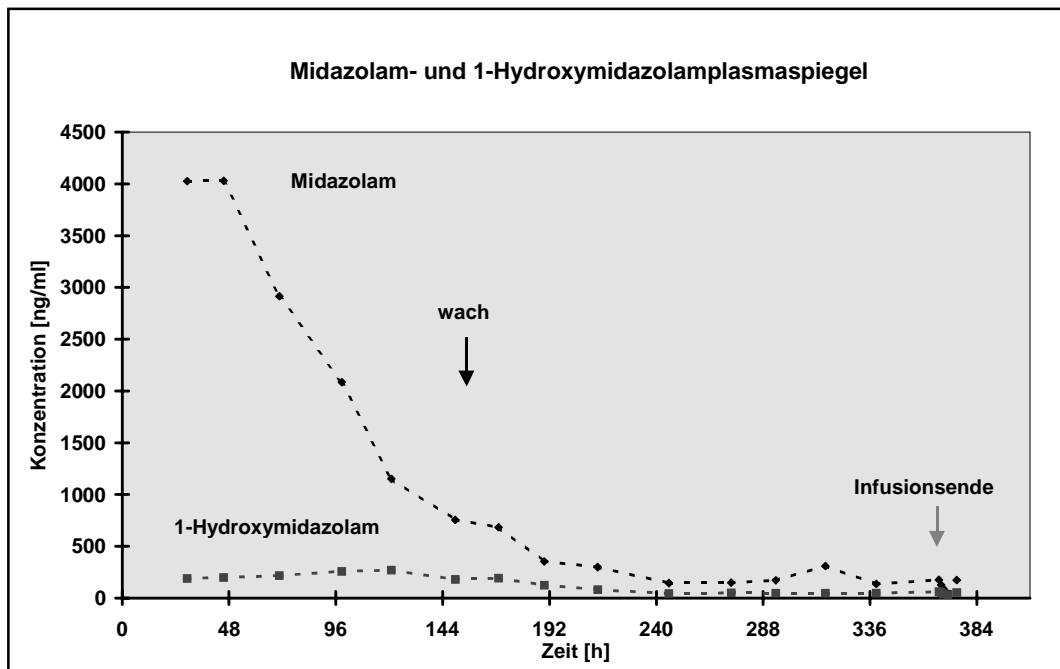


Abb. 12: Midazolam- und 1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel bei dem Patienten RA-37. Dieser 27jährige Patient war heroin-, kokain- und flunitrazepamabhängig. Er erwachte bereits bei einem Midazolam-Plasmaspiegel von 755 ng/ml. Auch hier war in den ersten Tagen infolge einer verminderten systemischen Clearance die Eliminationshalbwertszeit verlängert.

Pharmakokinetik:

Das Vorgehen bei der pharmakokinetischen Auswertung ist in der Abbildung 13 am Beispiel der Midazolam-Plasmakonzentrationen der Patientin AM-21 erläutert. Eine gleichzeitige Anpassung aller Meßwerte war in keinem Fall möglich, da sich die pharmakokinetischen Parameter im Verlauf der Erkrankung intraindividuell erheblich änderten. Deshalb wurde unter Vorgabe des Dosierungsschemas ein Ein-Kompartimenten-Modell abschnittsweise an die Daten angepaßt. Dabei fanden sich drei charakteristische Phasen der Pharmakokinetik von Midazolam: eine Anfangsphase mit einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit aufgrund einer reduzierten Clearance, eine mittlere Phase mit weiterhin verzögerter Elimination bei erhöhtem Verteilungsvolumen und eine Endphase mit sich normalisierenden pharmakokinetischen Werten. Bei einigen Patienten lassen sich alle drei Phasen abgrenzen.

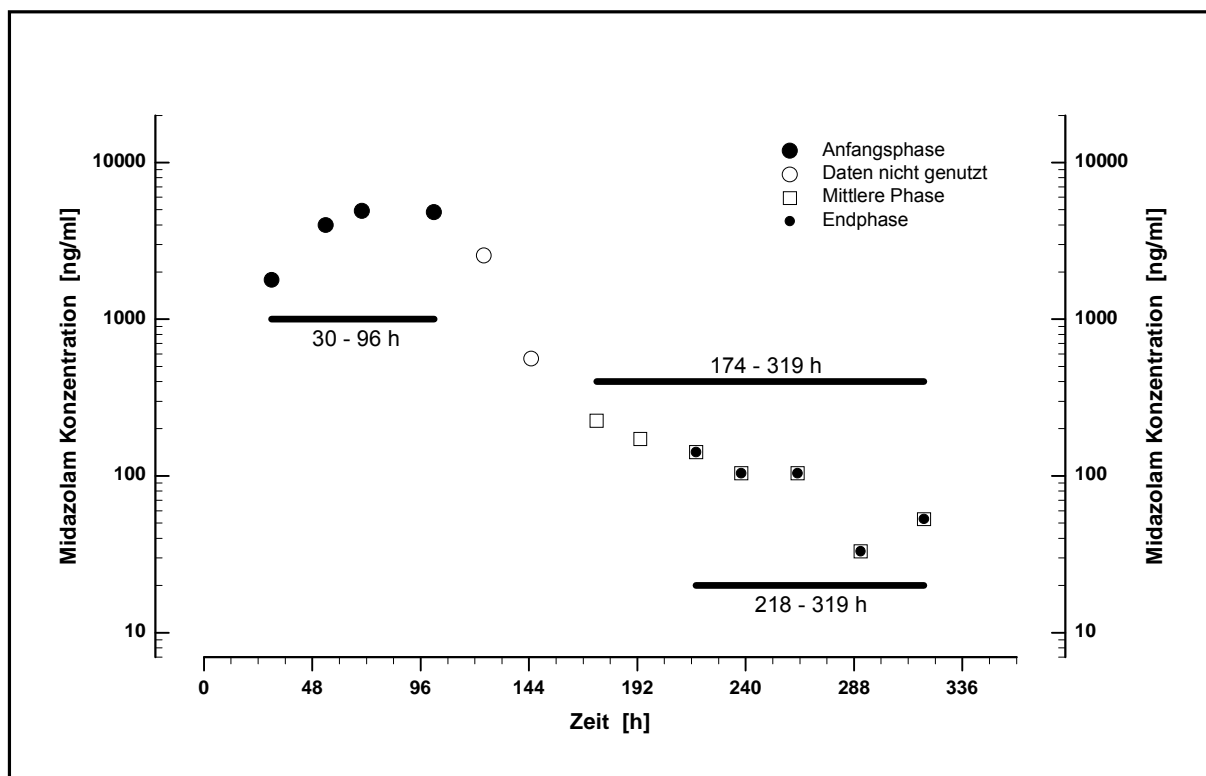


Abb. 13: Für die Anfangsphase der Midazolam-Behandlung wurde das Modell an die ersten vier Meßwerte (●, 30-96 h) angepaßt; der Rest der Datenpunkte war mit den gleichen pharmakokinetischen Kenngrößen nicht beschreibbar (siehe auch Abbildung 14 a-c). Für die mittlere Phase wurden alle Meßwerte (□) zwischen der 174. und 319. Stunde der Midazolam-Infusion zur Grundlage der Schätzung gemacht. Dabei mußten Daten, die eher der Endphase zuzuordnen waren, in der Anpassung berücksichtigt werden, um zusätzliche Informationen über die Elimination zu erhalten. Auch waren die exakten Zeitpunkte, an denen die Änderungen der pharmakokinetischen Parameter stattfanden, nicht immer eindeutig erfaßbar. Die Endphase wurde durch diese Anpassung jedoch nur ungenügend beschrieben. Eine bessere Beschreibung der Endphase ergab sich dann, wenn für die Anpassung nur die letzten fünf Datenpunkte (●, 218-319 h) berücksichtigt wurden. Zwei Meßpunkte mußten unberücksichtigt bleiben (○), weil sie weder in die Anpassung für die Anfangsphase noch die mittlere Phase zu integrieren waren.

Im Folgenden werden die pharmakokinetischen Parameter für die einzelnen Patienten dargestellt.

Tab. 9: Totale Clearance. Anfangs wurde in fast allen Fällen eine erheblich reduzierte totale Clearance ermittelt (Werte bei gesunden Probanden: 300-700 ml).

totale Clearance [ml/min]																						
Tag																						
Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
HR-2		78											487									
								436														
KS-14					211								230									
KR-16		298					927															
AM-21		30						734														
										652												
SM-22				130		200						192										
DW-23	150																					
			138																			
RW-25								409														
												189										
PM-26	21																					
SW-28		34																				
							52															
LH-29	157						635															
RA-37		127										929										
																	1006					
SS-38				16																		
										22												
BA-39		52				91																
TA-40		20																				
					109																	

Tab. 10: Verteilungsvolumina. Im gesamten Verlauf fanden sich wiederholt sehr hohe Verteilungsvolumina (Werte bei gesunden Probanden: 0,4-2,0 l/kg).

Verteilungsvolumen [l/kg]																						
Tag																						
Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
HR-2		2,0											2,2									
								5,6														
KS-14					5,3								0,5									
KR-16		0,4				1,2																
AM-21		1,9						28,8														
										1,2												
SM-22				0,3		10,9					0,5											
DW-23	1,7																					
			2,2																			
RW-25								6,0														
										1,1												
PM-26	2,0																					
SW-28		2,6																				
							2,7															
LH-29	0,9						2,8															
RA-37		0,9								5,0												
																2,6						
SS-38				1,1																		
										0,3												
BA-39		2,8				0,6																
TA-40		8,8																				
					3,6																	

Tab. 11: Eliminationshalbwertzeiten. Aus eingeschränkter Clearance und erhöhtem Verteilungsvolumen resultierten zum Teil extrem lange Halbwertzeiten (Werte bei gesunden Probanden 1,5-4,5 h).

Eliminationshalbwertzeit [h]																						
Tag																						
Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
HR-2		27,8											4,9									
								14,0														
KS-14					23,3								2,0									
KR-16		1,2					1,1															
AM-21		39,7						25,4														
										1,2												
SM-22				1,8		44,0					2,2											
DW-23	13,7																					
				19,3																		
RW-25								12,7														
											5,0											
PM-26	86,1																					
SW-28		66,1																				
							45,2															
LH-29	6,4							5,2														
RA-37		5,8										4,3										
																	2,1					
SS-38				57,0																		
										9,3												
BA-39		65,0				7,9																
TA-40		449																				
					33,3																	

Die Midazolam-Kinetik verlief bei allen Patienten in ähnlicher Weise: in den ersten Krankheitstagen (Anfangsphase) war die totale Clearance deutlich reduziert und die Eliminationshalbwertszeit entsprechend verzögert. In den nachfolgenden Tagen (mittlere Phase) normalisierte sich die Clearance, während das Verteilungsvolumen bei einigen Patienten anstieg. Mit Besserung der Krankheitsbildes näherten sich die Parameter wieder den Werten gesunder Probanden an (Endphase). Tabelle 12 gibt eine Übersicht der ermittelten Werte während der gesamten Meßperiode.

Tab. 12: Darstellung der pharmakokinetischen Parameter für Midazolam in drei Phasen: Die Anfangsphase beschreibt die ersten Tage der Sedation. Der Verlauf wird durch die mittlere Phase dargestellt und die letzten Spalte zeigt die Kinetik unmittelbar vor Beendigung beziehungsweise nach dem Absetzen von Midazolam.

Midazolamkinetik:					Anfangsphase			Mittlere Phase			Endphase		
Patient	S	A	G	L	V	Cl	T 1/2	V	Cl	T 1/2	V	Cl	T 1/2
HR-2	m	28	95	185	2,0	78	27,8	5,6	436	14,0	2,2	487	4,9
KS-14	w	50	80	165				5,3	211	23,3	0,5	230	2,0
KR-16	w	64	75	165	0,4	298	1,2				1,2	927	1,1
AM-21	w	17	56	166	1,9	30	39,7	28,8	734	25,4	1,2	652	1,2
SM-22	m	19	70	178	0,3	130	1,8	10,9	200	44,0	0,5	192	2,2
DW-23	m	64	105	181	1,7	150	13,7				2,2	138	19,3
RW-25	m	52	75	178				6,0	409	12,7	1,1	189	5,0
PM-26	m	38	80	185	2,0	21	86,1						
SW-28	m	53	76	165	2,6	34	66,1				2,7	52	45,2 †
LH-29	m	61	101	182	0,9	157	6,4	2,8	635	5,2			
RA-37	m	27	69	181	0,9	127	5,8	5,0	929	4,3	2,6	1006	2,1
SS-38	m	26	68	178	1,1	16	57,0				0,3	22	9,3 †
BA-39	m	60	108	192	2,8	52	65,0				0,6	91	7,9
TA-40	m	46	88	171	8,8	20	449				3,6	109	33,3

S = Geschlecht: m = männlich, w = weiblich; A = Alter (Jahre); G = Gewicht (kg);
L = Körpergröße (cm); V = Verteilungsvolumen (l/kg); Cl = totale Clearance (ml/min);
T ½ = Eliminationshalbwertszeit (h); † = verstorben.

Im Folgenden wurde eine Einteilung in verschiedene Untergruppierungen (Geschlecht, Alter, Gewicht, führende Erkrankung) versucht (Tabellen 13-16). Die Endkinetik der Patienten SW-28 und SS-38 wurde nicht berücksichtigt, da beide Patienten in diesem Zeitraum verstarben (Die Bereiche sind jeweils mit einem * gekennzeichnet). Ein relevanter Unterschied der kinetischen Parameter zwischen den Geschlechtern war nicht erkennbar (Tabelle 13).

Tab. 13: Midazolam-Kinetik bei Männern und Frauen.

Männer				Anfangsphase			Mittlere Phase			Endphase		
Patient	A	G	L	V	CI	T 1/2	V	CI	T 1/2	V	CI	T 1/2
HR-2	28	95	185	2,0	78	27,8	5,6	436	14,0	2,2	487	4,9
SM-22	19	70	178	0,3	130	1,8	10,9	200	44,0	0,5	192	2,2
DW-23	64	105	181	1,7	150	13,7				2,2	138	19,3
RW-25	52	75	178				6,0	409	12,7	1,1	189	5,0
PM-26	38	80	185	2,0	21	86,1						
SW-28	53	76	165	2,6	34	66,1				*		
LH-29	61	101	182	0,9	157	6,4	2,8	635	5,2			
RA-37	27	69	181	0,9	127	5,8	5,0	929	4,3	2,6	1006	2,1
SS-38	26	68	178	1,1	16	57,0				*		
BA-39	60	108	192	2,8	52	65,0				0,6	91	7,9
TA-40	46	88	171	8,8	20	449				3,6	109	33,3
\bar{x}	43	85	180	2,3	79	77,9	6,1	522	16,0	1,8	316	10,7
Frauen				Anfangsphase			Mittlere Phase			Endphase		
Patient	A	G	L	V	CI	T 1/2	V	CI	T 1/2	V	CI	T 1/2
KS-14	50	80	165				5,3	211	23,3	0,5	230	2,0
KR-16	64	75	165	0,4	298	1,2				1,2	927	1,1
AM-21	17	56	166	1,9	30	39,7	28,8	734	25,4	1,2	652	1,2
\bar{x}	44	70	165	1,2	164	20,5	17,1	473	24,4	1,0	603	1,4

A = Alter (Jahre); G = Gewicht (kg); L = Körpergröße (cm); V = Verteilungsvolumen (l/kg); CI = totale Clearance (ml/min); T 1/2 = Eliminationshalbwertszeit (h); \bar{x} = Mittelwert.

Zu Beginn und während der mittleren Phase verlief die Midazolamkinetik bei Patienten über und unter 45 Jahren ähnlich. In der Endphase fanden sich bei den jüngeren Patienten Normalwerte, während in der höheren Altersklasse aufgrund einer eingeschränkten totalen Clearance die Eliminationshalbwertszeit häufig verlängert war (Tabelle 14).

Tab. 14: Midazolam-Kinetik bei Patienten unter und über 45 Jahren.

Alter < 45 J					Anfangsphase			Mittlere Phase			Endphase		
Patient	S	A	G	L	V	CI	T 1/2	V	CI	T 1/2	V	CI	T 1/2
HR-2	m	28	95	185	2,0	78	27,8	5,6	436	14,0	2,2	487	4,9
AM-21	w	17	56	166	1,9	30	39,7	28,8	734	25,4	1,2	652	1,2
SM-22	m	19	70	178	0,3	130	1,8	10,6	200	44,0	0,5	192	2,2
PM-26	m	38	80	185	2,0	21	86,1						
SS-38	m	26	68	178	1,1	16	57,0					*	
RA-37	m	27	69	181	0,9	127	5,8	5,0	929	4,3	2,6	1006	2,1
\bar{x}		26	73	179	1,4	67	36,4	12,5	575	21,9	1,6	584	2,6
Alter > 45 J					Anfangsphase			Mittlere Phase			Endphase		
Patient	S	A	G	L	V	CI	T 1/2	V	CI	T 1/2	V	CI	T 1/2
KS-14	w	50	80	165				5,3	211	23,3	0,5	230	2,0
KR-16	w	64	75	165	0,4	298	1,2				1,2	927	1,1
DW-23	m	64	105	181	1,7	150	13,7				2,2	138	19,3
RW-25	m	52	75	178				6,0	409	12,7	1,1	189	5,0
SW-28	m	53	76	165	2,6	34	66,1					*	
LH-29	m	61	101	182	0,9	157	6,4	2,8	635	5,2			
BA-39	m	60	108	192	2,8	52	65,0				0,6	91	7,9
TA-40	m	46	88	171	8,8	20	449				3,6	109	33,3
\bar{x}		56	89	175	2,9	119	100,2	4,7	418	13,7	1,5	281	11,4

S = Geschlecht: m = männlich, w = weiblich; A = Alter (Jahre); G = Gewicht (kg);
L = Körpergröße (cm); V = Verteilungsvolumen (l/kg); CI = totale Clearance (ml/min);
T ½ = Eliminationshalbwertszeit (h); \bar{x} = Mittelwert.

In dem untersuchten Patientenkollektiv war keine Korrelationen zwischen Gewicht und Verteilungsvolumen nachweisbar (Tabelle 15).

Tab. 15: Midazolam-Kinetik bei übergewichtigen und normalgewichtigen Patienten.

Adipositas*					Anfangsphase			Mittlere Phase			Endphase		
Patient	S	A	G	L	V	CI	T 1/2	V	CI	T 1/2	V	CI	T 1/2
HR-2	m	28	95	185	2,0	78	27,8	5,6	436	14,0	2,2	487	4,9
KS-14	w	50	80	165				5,3	211	23,3	0,5	230	2,0
KR-16	w	64	75	165	0,4	298	1,2				1,2	927	1,1
DW-23	m	64	105	181	1,7	150	13,7				2,2	138	19,3
SW-28	m	53	76	165	2,6	34	66,1				2,7	52	45,2
LH-29	m	61	101	182	0,9	157	6,4	2,8	635	5,2			
BA-39	m	60	108	192	2,8	52	65,0				0,6	91	7,9
TA-40	m	46	88	171	8,8	20	449				3,6	109	33,3
\bar{x}		57	90	174	2,7	113	89,9	4,6	427	14,2	1,9	291	16,2
Normalgewicht					Anfangsphase			Mittlere Phase			Endphase		
Patient	S	A	G	L	V	CI	T 1/2	V	CI	T 1/2	V	CI	T 1/2
AM-21	w	17	56	166	1,9	30	39,7	28,8	734	25,4	1,2	652	1,2
SM-22	m	19	70	178	0,3	130	1,8	10,9	200	44,0	0,5	192	2,2
RW-25	m	52	75	178				6,0	409	12,7	1,1	189	5,0
PM-26	m	38	80	185	2,0	21	86,1						
RA-37	m	27	69	181	0,9	127	5,8	5,0	929	4,3	2,6	1006	2,1
SS-38	m	26	68	178	1,1	16	57,0				0,3	22	9,3
\bar{x}		30	70	178	1,2	65	38,1	12,7	568	21,6	1,1	412	4,0

* Adipositas = Körpergewicht > (Körperlänge - 100) + 10% (nach Broca);

S = Geschlecht: m = männlich, w = weiblich; A = Alter (Jahre); G = Gewicht (kg);

L = Körpergröße (cm); V = Verteilungsvolumen (l/kg); CI = totale Clearance (ml/min);

T 1/2 = Eliminationshalbwertszeit (h); \bar{x} = Mittelwert.

Auch zwischen der Pneumonie- und Sepsisgruppe fanden sich keine auffälligen Unterschiede. Bei den Patienten, die an einem protrahierten hämorrhagischen Schockgeschehen litten, änderte sich die totale Clearance während des gesamten Verlaufes nicht wesentlich.

Tab. 16: Midazolam-Kinetik bei verschiedenen Krankheitsbildern.

Pneumoniegruppe:					Anfangsphase			Mittlere Phase			Endphase		
Patient	S	A	G	L	V	Cl	T	V	Cl	T 1/2	V	Cl	T 1/2
HR-2	m	28	95	185	2,0	78	27,8	5,6	436	14,0	2,2	487	4,9
KR-16	w	64	75	165	0,4	298	1,2				1,2	927	1,1
SM-22	m	19	70	178	0,3	130	1,8	10,9	200	44,0	0,5	192	2,2
DW-23	m	64	105	181	1,7	150	13,7				2,2	138	19,3
RW-25	m	52	75	178				6,0	409	12,7	1,1	189	5,0
PM-26	m	38	80	185	2,0	21	86,1						
LH-29	m	61	101	182	0,9	157	6,4	2,8	635	5,2			
BA-39	m	60	108	192	2,8	52	65,0				0,6	91	7,9
\bar{x}		48	89	181	1,4	127	28,9	6,3	420	19,0	1,3	337	6,7
Sepsisgruppe:					Anfangsphase			Mittlere Phase			Endphase		
Patient	S	A	G	L	V	Cl	T	V	Cl	T 1/2	V	Cl	T 1/2
KS-14	w	50	80	165				5,3	211	23,3	0,5	230	2,0
AM-21	w	17	56	166	1,9	30	39,7	28,8	734	25,4	1,2	652	1,2
RA-37	m	27	69	181	0,9	127	5,8	5,0	929	4,3	2,6	1006	2,1
TA-40	m	46	88	171	8,8	20	449				3,6	109	33,3
\bar{x}		35	73	171	3,9	59	164,8	13,0	625	17,7	2,0	499	9,7
Hämorrhagischer Schock					Anfangsphase			Mittlere Phase			Endphase		
Patient	S	A	G	L	V	Cl	T	V	Cl	T 1/2	V	Cl	T 1/2
SW-28	m	53	76	165	2,6	34	66,1				2,7	52	45,2
SS-38	m	26	68	178	1,1	16	57,0				0,3	22	9,3

S = Geschlecht: m = männlich, w = weiblich; A = Alter (Jahre); G = Gewicht (kg); L = Körpergröße (cm); V = Verteilungsvolumen (l/kg); Cl = totale Clearance (ml/min); T 1/2 = Eliminationshalbwertszeit (h); \bar{x} = Mittelwert.

Diskussion

Die Rolle der Analgosedierung in der Intensivmedizin

Beatmungspflichtige Intensivpatienten sind sowohl durch ihre Erkrankung und die erforderlichen unangenehmen und zum Teil schmerzhaften Manipulationen und Eingriffe als auch durch die Umgebungsbedingungen auf einer Intensivstation einer ganz erheblichen Streßbelastung ausgesetzt. Die physiologischen und psychologischen Streßreaktionen können den ohnehin kritischen Zustand dieser Patienten zusätzlich bedrohlich beeinträchtigen (22, 23). Die Analgosedierung hat deshalb Schmerz- und Angstfreiheit zum Ziel, damit die Beatmung und andere notwendige Manipulationen toleriert werden. Eine tiefe Sedation kann überdies bei respiratorischer Insuffizienz den Sauerstoffverbrauch senken (23).

Für die Analgosedierung sind Medikamente ideal, die neben einer schnellen Anflutung auch eine kurze Wirkdauer und damit gute Steuerbarkeit haben. Zur Vermeidung von Dosierungsfehlern sollte die Anwendung möglichst einfach sein. Interaktionen mit anderen Medikamenten sollten fehlen, ebenso eine Kumulation der Substanzen oder ihrer aktiven Metabolite sowie eine Beeinträchtigung physiologischer Funktionen.

Da es das ideale Sedativum und Analgetikum bisher nicht gibt, muß die Auswahl der Substanzen individuell nach den Bedürfnissen des einzelnen Patienten getroffen werden (24). Dabei kann durch Ausnutzung von additiven und synergistischen Effekten der verwendeten Pharmaka die Wirkung verbessert und das Nebenwirkungsrisiko gesenkt werden. So können zum Beispiel die atemdepressiven und muskelrelaxierenden Eigenschaften einiger Substanzen die Beatmung erleichtern, die antitussive Wirkung der Opiode kann zur besseren Toleranz des Tubus führen und Ketamin kann bei bronchialer Obstruktion entscheidend zur Broncholyse beitragen.

Alle zur Analgosedierung verwendeten Substanzen werden ausschließlich intravenös appliziert, da bei intensivpflichtigen Patienten nach transdermaler, subkutaner, intramuskulärer oder oraler Gabe die Resorption über die Haut, aus den Muskeldepots oder dem Darm starken Schwankungen unterliegt (22). Der Vorteil einer kontinuierlichen intravenösen Applikation über eine Spritzenpumpe gegenüber wiederholten Boli besteht in einer gleichmäßigeren Wirkung, wohingegen bei Bolusgaben die Gefahr einer Kumulation der Substanzen geringer ist.

Im Bereich der Medizinischen Intensivstation der Universitätsklinik Gießen wird vor allem Midazolam wegen seiner vergleichsweise geringen kardiodepressiven Wirkungen und seiner kurzen Halbwertszeit und deshalb guten Steuerbarkeit zur Sedation eingesetzt.

Neben den anxiolytisch, amnestisch und muskelrelaxierend wirkenden Benzodiazepinen Midazolam, Lorazepam und Diazepam kommt vielerorts auch **Propofol**, ein rasch und kurz wirksames Hypnotikum, zum Einsatz. Da es in Wasser praktisch unlöslich ist, wird es in 10%iger Fettlösung appliziert. Unerwünschte Wirkungen sind aufgrund von Vasodilatation und negativer Inotropie Blutdruckabfall und ein leichter Herzfrequenzanstieg, ferner Apnoen und gelegentlich Myoklonien. Bei Langzeitanwendung ist ein erheblicher Anstieg der Serum-Triglyceride zu befürchten. Aus diesem Grund sollte auf die Gabe zusätzlicher Lipide im Rahmen der parenteralen Ernährung verzichtet werden (22, 23). Da auch nach Langzeitanwendung keine Aufwachprobleme bestehen, werden die hohen Initialkosten durch das Ausbleiben von Sedationskomplikationen möglicherweise kompensiert (25). Im Gegensatz zu der Behandlung mit Benzodiazepinen entwickelt sich auch bei Langzeitgabe keine Toleranz. Auch ein Auftreten von Sucht oder Entzugserscheinungen wurde nicht beobachtet (22, 23).

Die zu den ältesten intravenösen Anästhetika gehörenden **Barbiturate** werden derzeit nur zur Narkoseeinleitung, nicht jedoch zur Langzeitsedierung verwendet, da hierzu Dosen erforderlich sind, die mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Herz-Kreislauffunktion einhergehen. Weitere Nachteile bestehen in der Auslösung einer Hyperalgesie und einer Histaminliberation, die zu einer bronchialen Obstruktion führen kann (23).

Die Neuroleptika **Haloperidol** und **Droperidol** rufen einen Zustand der emotionalen Beruhigung mit verminderter motorischer Aktivität und Indifferenz gegenüber der Umgebung hervor und werden deshalb zur Therapie bei akutem Delir eingesetzt. Von Vorteil ist ihre starke antiemetische Wirkung. Nachteilig ist eine über periphere α -Rezeptor-Blockade ausgelöste Vasodilation mit Hypotonie. In höherer Dosierung können Erregungsleitungsstörungen auftreten. Ebenfalls unerwünscht ist das Auftreten von Dyskinesien und ein in seltenen Fällen auftretendes malignes neuroleptisches Syndrom.

Ketamin ist eine chemisch den Halluzinogenen nahestehende Substanz, die sich in ihren Wirkungen deutlich von denen aller anderen intravenösen Anästhetika unterscheidet. Es erzeugt eine sogenannte dissoziative Anästhesie, ein Zustand, in dem der Patient von seiner Umgebung abgekoppelt ist, ohne daß ein normaler Schlafzustand eintritt. Zusätzlich besteht eine ausgeprägte Analgesie und Amnesie. Alpträume, optische Halluzinationen und Erregungszustände können durch die zusätzliche Gabe von Benzodiazepinen vermindert werden. Ketamin führt zu einer Stimulation des Herz-Kreislaufsystems mit Tachykardie und Hypertension. Wegen des teilweise erheblichen Anstiegs des myokardialen Sauerstoffverbrauchs verbietet sich der Einsatz bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (23).

Zur Analgesie werden am häufigsten **Morphin** und **Fentanyl** eingesetzt. Als wichtigste Eigenschaften sind neben einer potenten Analgesie Atemdepression, Schläfrigkeit, verminderte Magen-Darm-Motilität, Übelkeit und Erbrechen sowie Veränderungen der Stimmungslage zu nennen. Fentanyl ist im Vergleich zu Morphin stärker lipidlöslich, was einen schnelleren Wirkungseintritt zur Folge hat. Im Gegensatz zum Morphin führt es nur zu einer geringen Histaminliberation. Beide Substanzen werden hepatisch verstoffwechselt und die Metabolite renal eliminiert. Die Morphin-Metabolite sind hochwirksam, so daß hier insbesondere bei Niereninsuffizienz die Gefahr einer Kumulation besteht.

Remifentanyl ist ein neueres hochwirksames Opioid mit einem sehr raschen Wirkeintritt. Die Elimination erfolgt schnell und gänzlich unabhängig von der Leber- und Nierenfunktion über unspezifische Esterasen in Plasma und Gewebe (23).

Bezüglich der Tiefe der notwendigen Sedierung war man früher der Ansicht, daß die Patienten komplett von ihrer Umgebung abgeschirmt werden sollten, ein Umstand der häufig zu Übersedierung mit den Folgen Koma, Atemdepression, Hypotension, Bradykardie, Ileus und Abwehrschwäche geführt hatte. Heute wird angestrebt, daß der Patient schläft, die Beatmung toleriert und auf Ansprache leicht erweckbar ist. Eine extrem tiefe Sedation ist nur noch bei wenigen Indikationen erwünscht. Dazu gehören Patienten mit Tetanus, Patienten mit sehr schlechter Oxygenierung, da durch tiefe Sedation der Sauerstoffverbrauch signifikant gesenkt wird und Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma, bei denen der zerebrale Sauerstoffverbrauch und der intrakranielle Druck durch die Anästhetika deutlich gesenkt werden (24). Bei den Patienten dieser Studie spiegelten sich die unterschiedlichen Anschauungen bezüglich der notwendigen Sedierungstiefe an den stark schwankenden Dosierungen wider.

Zur Beurteilung des Sedationsgrades wurden verschiedene Bewertungssysteme entwickelt, die ein reproduzierbares Monitoring erlauben. Der Wachheitsgrad wird dabei anhand von Reaktionen auf äußere Stimuli beschrieben. Probleme bei der Einschätzung der Sedationstiefe ergeben sich aber aus der häufig erforderlichen Begleitmedikation: so sind motorische Reaktionen und Schutzreflexe nach Gabe von Muskelrelaxanzien nicht zu erwarten, und durch die Verabreichung von Opioiden ist die Überprüfung von Schmerzreizen nur sehr eingeschränkt möglich. Auch kann bei Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz nicht sicher beurteilt werden, ob es sich um eine Schmerzreaktion handelt und das Analgetikum erhöht werden sollte oder ob eine Streßreaktion vorliegt, die durch ein Sedativum adäquat behandelt werden könnte.

Auswertung der pharmakokinetischen Parameter

Der zeitliche Verlauf der Konzentration eines Medikaments im Organismus wird durch das Zusammenspiel von Resorption, Verteilung und Elimination bestimmt. Diese drei Teilprozesse sind wiederum das Ergebnis des komplexen Zusammenspiels einer Vielzahl von Einzelprozessen: der passiven Diffusion, des aktiven Transportes, der Filtration, der Sekretion, der Bindung, des metabolischen Abbaus und anderer Faktoren. Die Pharmakokinetik beschreibt dieses komplizierte Zusammenspiel durch globale Kenngrößen wie die Clearance, die Eliminationshalbwertszeit bzw. die mittlere Verweilzeit und das Verteilungsvolumen. Wenn das Medikament nicht intravenös verabreicht wird, kommt die Bioverfügbarkeit als eine weitere wichtige pharmakokinetische Kenngröße hinzu. Bis auf die Clearance haben diese Parameter nur selten ein direktes physiologisches Korrelat.

Mit Hilfe von Kompartiment-Modellen läßt sich der zeitliche Verlauf der Plasmakonzentrationen eines Medikamentes analysieren.

Zur Beschreibung des Konzentrations-Zeit-Verlaufs von Midazolam durch ein vollständiges pharmakokinetisches Kompartiment-Modell wurde in früheren Untersuchungen in der Regel ein Zwei-Kompartiment-Modell angenommen (26, 27, 28). Gelegentlich sind die Plasmaspiegel auch mit Hilfe eines Drei-Kompartiment-Modells beschrieben worden (29). In einer Untersuchung an sechs Probanden, in der alle Datensätze sowohl nach dem Zwei- als auch nach dem Drei-Kompartiment-Modell ausgewertet wurden, ließ sich zeigen, daß für zwei Probanden das Zwei-Kompartiment-Modell adäquat war. Bei den verbleibenden Probanden wurde ein Drei-Kompartiment-Modell angepaßt; die durch die dritte Exponentialfunktion beschriebene schnelle Verteilungsphase belegte allerdings lediglich 2 bis 5 % der Gesamtfläche (29).

Im Fall der Anpassung eines Zwei-Kompartiment-Modells ist der weitaus größte Anteil der Teilprozesse an der Gesamtfläche - und damit der Clearance - dem terminal exponentiellen Eliminationsprozess zuzuordnen. Dabei belegt die schnelle Verteilungsphase etwa 20% bis 25 % der Gesamtfläche, während auf die terminale Eliminationsphase etwa 75 bis 80% der Gesamtfläche zurückzuführen sind (26, 28).

In der vorliegenden Arbeit war eine Analyse nach einem Zwei-Kompartiment-Modell nicht möglich, da für eine solche Anpassung sehr viel häufigere Blutentnahmen erforderlich sind. Diese lassen sich aber bei schwerstkranken Intensivpatienten nicht rechtfertigen, vor allem da das hier angewandte Ein-Kompartiment-Modell, das die terminale Eliminationsphase beschreibt, wegen des großen Flächenanteils dieses Prozesses eine ausreichende Aussage über die Clearance von Midazolam zuläßt.

Unter Berücksichtigung der Dosierungsschemata wurden die pharmakokinetischen Größen für jeden Patienten während und nach Beendigung der Midazolam-Applikation mit Hilfe eines computergestützten Programms (HOEREP-PC) geschätzt. Dabei wurde die totale Clearance am zuverlässigsten ermittelt, die sich als Quotient aus der verabreichten Dosis und der Fläche unter der angepaßten Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) errechnet.

Da der tatsächliche Konzentrations-Zeit-Verlauf durch die angepaßte Funktion um so genauer geschätzt wird, je mehr Daten in die Berechnung einfließen, wurden in einigen Fällen überlappende Datensätze für die verschiedenen Abschnitte ausgewählt. Zur Illustration dieses Vorgehens ist das Anpassungsergebnis für die Patientin AM-21 in den Abbildungen 14 a-c dargestellt. Für die Anfangsphase ist ohne Überlappung der Datensätze gearbeitet worden, für die mittlere Phase und die Endphase mit Überlappung, um die nötige Information über die Eliminationsgeschwindigkeit für die mittlere Phase zur Verfügung zu haben. Es ist offensichtlich, daß die drei Phasen nicht einheitlich beschreibbar sind, deshalb wurden die Meßwerte abschnittsweise angepaßt.

Die angepaßten Funktionen und die daraus berechneten pharmakokinetischen Kenngrößen sind zum Teil als grobe Näherung zu betrachten, weil sich die physiologischen Parameter offensichtlich auch in dem Zeitraum erheblich verändern, der für die Schätzung des Konzentrations-Zeit-Verlaufs zugrunde gelegt wurde. Als Beispiel für diese schnell wechselnden Bedingungen dient der Datensatz des Patienten RA-37 (Abbildung 15 a-c): In der Anfangsphase wurde Midazolam 24 bis 96 Stunden nach der Erstapplikation mit einem konstantem Dosisstrom infundiert, dennoch sank die Plasmakonzentration während dieser

Infusion kontinuierlich ab. Diese Beobachtung ist mit einer konstanten Dauerinfusion nicht vereinbar. Und obwohl der Dosisstrom nach 96 Stunden nochmals gesteigert wurde, sank die Plasmakonzentration auch danach weiterhin ab. Diese scheinbar paradoxe Beobachtung ist nur dadurch zu erklären, daß entweder das Verteilungsvolumen durch eine verbesserte Zirkulation oder die Eliminationsgeschwindigkeit durch eine erhöhte metabolische Kapazität zunahm. Die exakte Aufklärung der zugrundeliegenden physiologischen Veränderungen wäre - wenn überhaupt - nur mit erheblich invasiveren experimentellen Kontrollen bei einer engmaschigeren Bestimmung der Plasmakonzentrationen möglich gewesen, was sich bei den untersuchten Patienten ausschloß.

Offensichtlich kam es bei allen Patienten innerhalb kurzer Zeiträume zu deutlichen Veränderungen der Homöostase. Diese Arbeit erlaubt nur eine grobe Abschätzung dieser Veränderungen in Form der Bestimmung von Clearance, Halbwertszeit und Verteilungsvolumen. Die Ergebnisse legen nahe, daß die Veränderungen der Homöostase im Verlauf der Behandlung für die Pharmakokinetik des Midazolams eine erhebliche Rolle spielen und daß diese Veränderungen bei den untersuchten Patienten in ähnlicher Weise ablaufen.

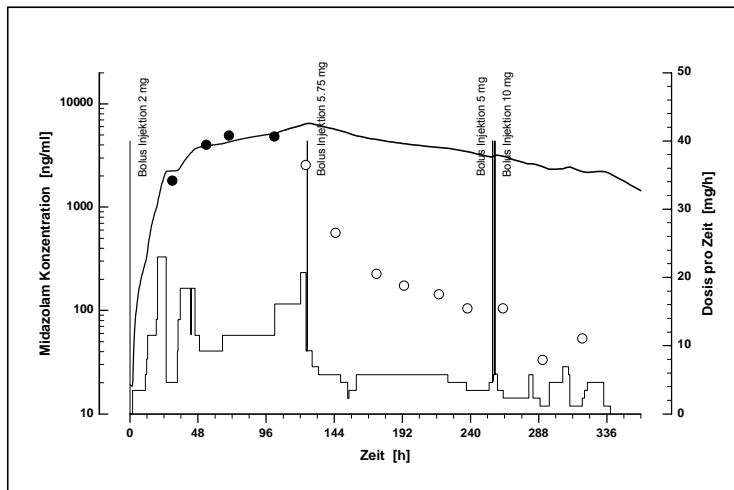


Abb. 14 a

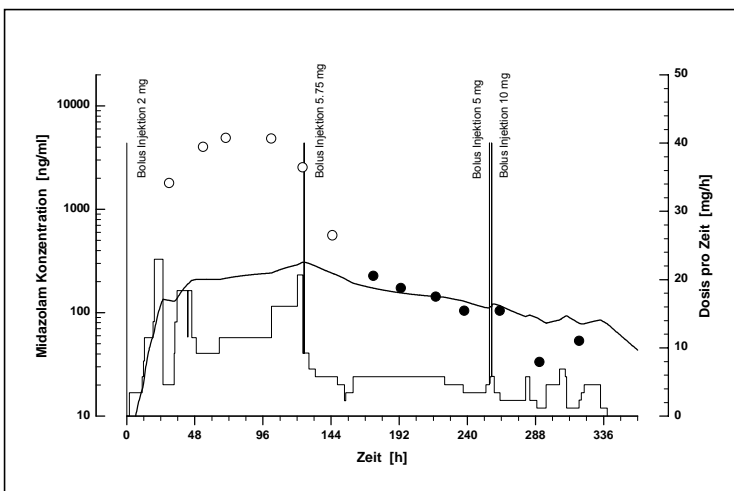


Abb. 14 b

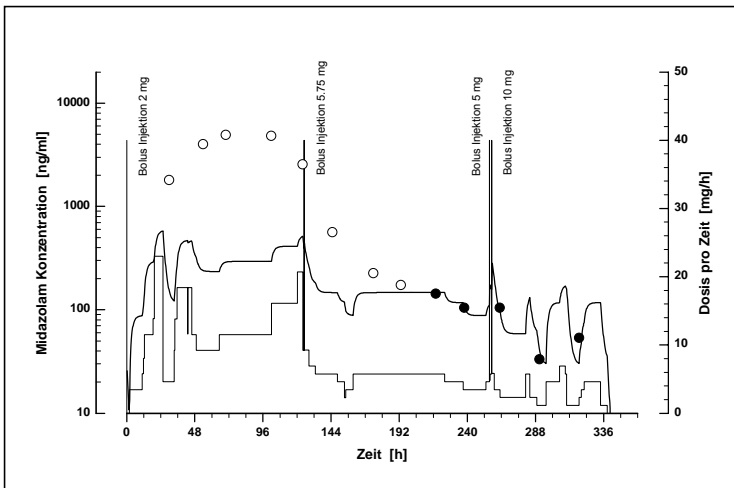


Abb. 14 c

Abb. 14 a-c: Zeitlicher Verlauf der Midazolam-Konzentrationen im Plasma für die Anfangsphase (Abb. 14 a), die mittlere Phase (Abb. 14 b) und die Endphase (Abb. 14 c) bei der Patientin AM-21. Die schwarzen Punkte (●) repräsentieren die Messungen, die für die Anpassungsfunktion (kräftige Linie) verwendet wurden. Die offenen Punkte (○) sind in die Berechnung der besten Ausgleichsfunktion *nicht* eingegangen. Der Anpassung wurde das Dosierungsschema (dünn durchgezogene Stufenfunktion) zugrundegelegt. Es wird deutlich, daß die unterschiedlichen Phasen nicht mit einem einheitlichen pharmakokinetischen Modell beschreibbar sind.

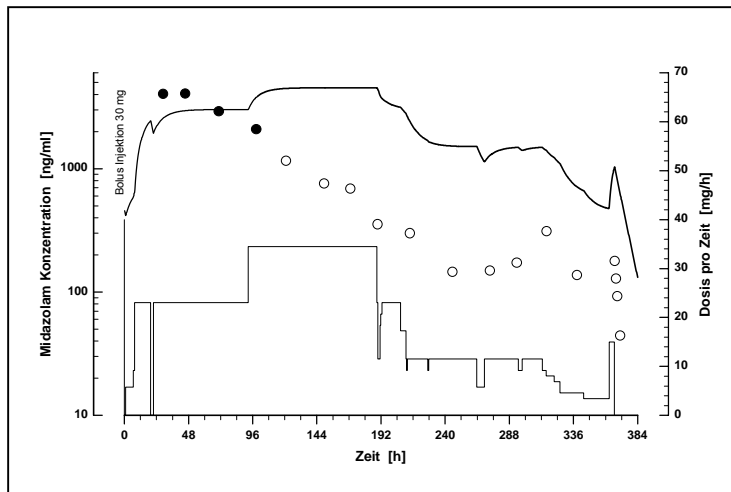


Abb. 15 a

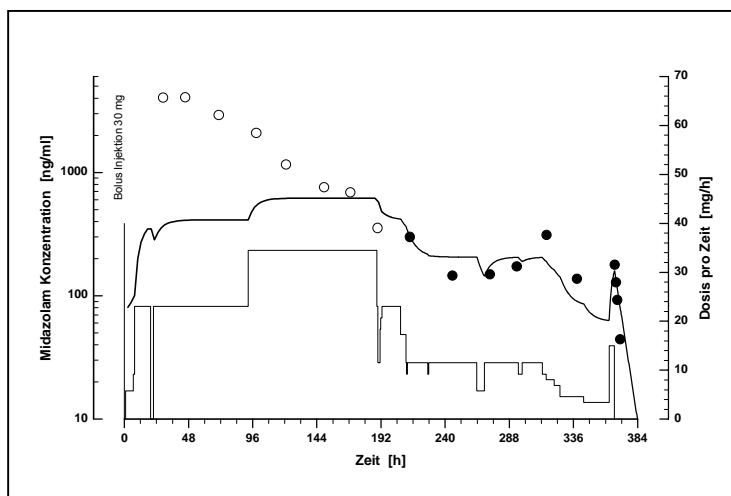


Abb. 15 b

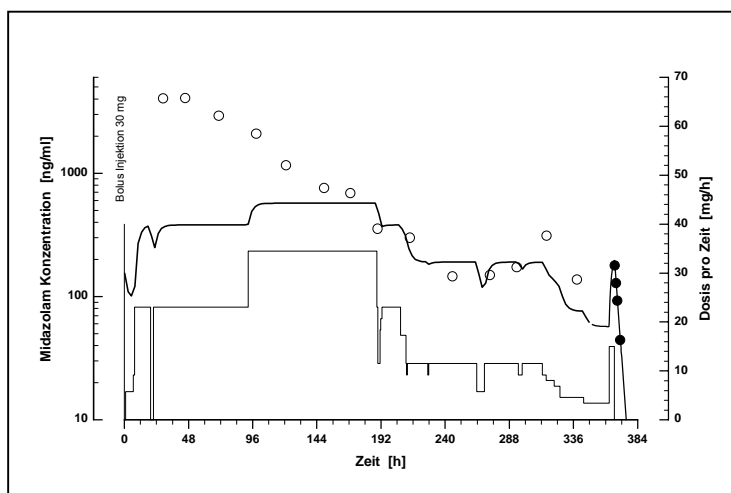


Abb. 15 c

Abb. 15 a-c: Zeitlicher Verlauf der Midazolam-Konzentrationen im Plasma für die Anfangsphase (Abb. 15 a), die mittlere Phase (Abb. 15 b) und die Endphase (Abb. 15 c) bei dem Patienten RA-37. Die schwarzen Punkte (●) repräsentieren die Messungen, die für die Anpassungsfunktion (kräftige Linie) verwendet wurden. Die offenen Punkte (○) sind in die Berechnung der besten Ausgleichsfunktion *nicht* eingegangen. Bei der Anpassung wurde das Dosierschema (dünn durchgezogene Stufenfunktion) zugrundegelegt.

Veränderte Pharmakologie bei Intensivpatienten

Der Midazolam-Bedarf für eine adäquate Sedierung unterschied sich bei den Patienten in dieser Studie ganz erheblich. Auffallend war auch, daß sehr hohe Dosen benötigt wurden. Der durchschnittliche Tagesbedarf lag bei 489 (86 bis 1671) mg.

Die hohen Dosierungen führten gemeinsam mit der insbesondere in der Anfangsphase der Erkrankung stark eingeschränkten Clearance zu extrem hohen Midazolam-Plasmaspiegeln, die den therapeutischen Bereich von 300 bis 400 ng/ml (1) in einigen Fällen um das 20 bis 50fache überstiegen. Auch andere Untersucher haben diesen sehr hohen und individuell unterschiedlichen Bedarf bei Intensivpatienten beschrieben (13, 14, 15, 16, 17, 18, 30). In den bisher veröffentlichten Studien wurde Midazolam bei Intensivpatienten bis höchstens 40 mg/h dosiert. Konnte der gewünschte Sedationsgrad nicht erreicht werden, wurde auf andere Sedativa/Hypnotika zurückgegriffen. Bei den Patienten dieser Studie wurden Dosen bis zu 120 mg/h verabreicht.

Ebenso wie die Dosis, waren auch die Midazolam-Plasmaspiegel für eine adäquate Sedierung extrem variabel. Bei einigen Patienten führten Plasmaspiegel bis 180 ng/ml zu einer tiefen Sedierung, andere Patienten waren bei deutlich höheren Plasmakonzentrationen wach oder auf Ansprache leicht erweckbar.

Obwohl deutlich wurde, daß die Tiefe der Sedierung keine allgemeingültigen Rückschlüsse auf die Midazolam- und 1-Hydroxymidazolam-Plasmakonzentrationen zuläßt, konnte für den einzelnen Patienten ein Zusammenhang zwischen den Midazolam-Plasmakonzentrationen und der Sedierungstiefe beobachtet werden. Eine Korrelation zwischen Dosis und Wirkung konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, da sich die Pharmakokinetik von Midazolam bei diesen Patienten auch intraindividuell im Verlauf der Erkrankung ganz erheblich änderte.

Je nach Erkrankungsphase waren charakteristische Veränderungen der Pharmakokinetik nachweisbar:

- ▶ die ersten Tage waren durch eine stark eingeschränkte Clearance und entsprechend hohe Midazolam-Plasmakonzentrationen gekennzeichnet.
- ▶ im weiteren Verlauf stieg die Eliminationsfähigkeit wieder an, gleichzeitig fand sich bei einigen Patienten eine Zunahme des Verteilungsvolumens.
- ▶ mit Besserung des klinischen Status näherten sich die pharmakokinetischen Parameter den Werten an, die für gesunde Probanden beschrieben sind.

Die Abhängigkeit der Elimination vom klinischen Zustand des Patienten war bei den Patienten SW-28 und SS-38 besonders deutlich. Innerhalb der 8 bzw. 11 Behandlungstage kam es bei diesen beiden Patienten bis zu ihrem Tod zu keiner Verbesserung des klinischen Zustands, und die Clearance des Midazolams blieb gleichbleibend stark reduziert.

Einflußfaktoren auf die Clearance

Da Midazolam fast ausschließlich enzymatisch abgebaut wird, ist die Clearance in erster Linie als eine Enzymleistung zu verstehen. Midazolam wird nach Hydroxylierung (Phase-I-Reaktion) durch die Subfamilie CYP3A4 des Cytochrom P450-Enzymsystems und anschließende Glukuronidierung (Phase-II-Reaktion) eliminiert. Cytochrom P450 und andere Phase-I-Enzyme sind im allgemeinen in geringerer Menge als Phase-II-Enzyme vorhanden und reagieren empfindlicher auf veränderte Bedingungen. Cytochrome finden sich ubiquitär im menschlichen Organismus. CYP3A4 stellt mit über 60% den Hauptanteil dieser Enzyme (31, 32, 33). Sie befinden sich vor allem in der Leber und im Dünndarmepithel (34). CYP3A4 ist für die Verstoffwechselung vieler Medikamente, die in der Intensivmedizin eingesetzt werden, verantwortlich. Neben vorbestehenden individuellen Faktoren wie höheres **Lebensalter** (2, 6), **Leberzirrhose** (5, 9) und **Herzinsuffizienz** (10), welche die Leberperfusion und Enzymkapazität beeinflussen, können bei Intensivpatienten eine Reihe

von weiteren Faktoren zu einer Verminderung der Leberdurchblutung, der Enzymgesamtmenge oder der Enzymaktivität führen. So wird die Leberperfusion durch **Hypovolämie**, **Hypotonie** oder ein **vermindertes Herzzeitvolumen** ebenfalls reduziert. Dieser Effekt wird auch durch viele **Anaesthetika** erzielt. Auch **Überdruckbeatmung**, insbesondere der Einsatz hoher endexpiratorischer Drucke, vermindert die Leberdurchblutung signifikant (32). Die verminderte Leberdurchblutung führt neben einem kleineren Substratangebot zu einer schlechteren Sauerstoffversorgung der Hepatozyten. Da 70% des Leberblutes aus der Portalvene stammen und nur 30% sauerstoffreiches Blut über die A. hepatica geliefert werden, reagiert die Leber sehr empfindlich auf Sauerstoffmangel. Der Sauerstoff dient hier als Substrat für Oxidationen, er wird als Energielieferant sowohl für die Enzymsynthese als auch für enzymatische Reaktionen benötigt, und er ist essentiell zur Aufrechterhaltung des Redox-Potentials. Durch **Hypoxie** wird die Enzymexpression und die Aktivität von Cytochrom P450 3A4 signifikant gesenkt (31). Der Sauerstoffmangel kann außerdem zunehmen, wenn Medikamente verabreicht werden, die den Sauerstoffverbrauch der Hepatozyten steigern (Enzyminduktoren).

Septische Krankheitsbilder schränken die Enzymleistung der Leber ebenfalls ein. Die durch Endotoxinkontakt freigesetzten Entzündungsmediatoren IL1, IL6 und TNF-alpha hemmen das hepatische Cytochromsystem (31), indem sie Lympho- und Monozyten aktivieren, die vermehrt Stickstoffmonoxid (NO^-) produzieren. Mit steigender NO^- -Konzentration sinkt der Gehalt an Cytochrom P450 und auch die Metabolisierungsleistung nimmt ab. Durch NO^- -Synthasehemmstoffe, die ohne vorherigen Endotoxinkontakt keinen Einfluß auf Enzymgehalt oder -aktivität haben, können diese Vorgänge deutlich gehemmt werden. NO^- gehört zur Gruppe der freien Radikale und ist in der Lage, eisenhaltige Komplexe zu oxidieren (z.B. Hämoglobin \rightarrow Methämoglobin). Da Cytochrome in die Gruppe der Hämoproteine gehören, ist es denkbar, daß NO^- über Oxidierung des Häm die Metabolisierungskapazität der Leber vermindert (35).

Auch **Änderungen der Nahrungszusammensetzung** (Defizite, Überangebot bestimmter Komponenten) beeinflussen vermutlich die Enzymkapazität. Für Meerschweinchen wurde nachgewiesen, daß ein Vitamin-C-Mangel zur deutlichen Abnahme der Cytochrom P450-Synthese führt (31).

Neben den genannten Faktoren mit Einfluß auf die Enzymexpression, die Synthese von Kofaktoren und die Funktion der metabolisierenden Enzyme ist als weitere wesentliche Einflußgröße die **Begleitmedikation** zu erwähnen. Diese kann sowohl eine Enzymhemmung als auch eine Enzyminduktion auslösen.

Die Hemmung des Cytochrom-P450-Systems ist meist konzentrationsabhängig. Sie kann über verschiedene Mechanismen erfolgen (34):

- ▶ durch eine kompetitive oder nichtkompetitive, schnell reversible Bindung des Inhibitors an das Enzym; das Ausmaß der Hemmung ist abhängig von dem Konzentrationsverhältnis zwischen Substrat und Inhibitor sowie von ihrer Affinität zum Enzym (z. B. Ketoconazol).
- ▶ durch Bildung eines MI-Komplexes (metabolic-intermediate-complex), der zu einer nur langsam reversiblen Bindung führt. Inhibitoren sind N-Alkyl-substituierte Substanzen, aus denen durch Oxidation Nitroso-Alkane entstehen, die mit dem reduzierten Häm des Cytochrom eine relativ langlebige Bindung eingehen (z. B. Erythromycin).
- ▶ durch Suizid-Hemmung. Diese entsteht vermutlich durch eine kovalente Bindung reaktiver Metabolite an das Enzym, die zu dessen Inaktivierung führt (z. B. Ethinylöstradiol).

Für eine große Anzahl von Medikamenten wurde ein hemmender Einfluß auf die Aktivität des Cytochrom P450 3A4 beschrieben. Der genaue Mechanismus der Inhibition ist nicht immer bekannt.

Einen erheblichen Einfluß auf den Midazolam-Metabolismus hatte in der vorliegenden Untersuchung wahrscheinlich Fentanyl, für das gezeigt wurde, daß es wie Midazolam über CYP 3A4 verstoffwechselt wird (36). In einer placebokontrollierten, doppelblinden Studie wurde bereits nach einmaliger intravenöser Gabe von 0,2 mg Fentanyl, eine Minute vor der

intravenösen Gabe von Midazolam (0,2 mg/kg), eine Verminderung der systemischen Clearance um 30% und eine Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit um 50% nachgewiesen. Diese pharmakokinetischen Veränderungen des Midazolams waren nicht durch eine veränderte Hämodynamik erklärbar (37). In der vorliegenden Studie hatte eine Patientin (KR-16) Ketamin statt Fentanyl erhalten, während alle anderen Patienten durchgehend mit Fentanyl behandelt wurden. Die für die erwähnte Patientin in der Anfangsphase gefundene Clearance lag mit 298 ml/min deutlich über den Werten der anderen Patienten (20 bis 157 ml/min).

Weitere Medikamente, für die relevante Wechselwirkungen durch gemeinsame Elimination über Cytochrom P450 3A4 bekannt sind, sind die Antimykotika Ketoconazol, Itraconazol und Fluconazol (8, 34, 38, 39), die Makrolide Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Josamycin, Posinomycin und Flurithromycin (34, 40, 41), die Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmstoffe Fluoxetin und Fluvoxamin (34, 42), die Calcium-Kanal-Blocker Verapamil, Diltiazem und Nifedipin (34, 40), die Antihistaminika Cimetidin und Terfenadin (34, 40), die Immunsuppressiva Cyclosporin A und Tacrolimus (34), die Benzodiazepine Midazolam, Triazolam und Alprazolam und die HIV-Protease-Inhibitoren Saquinavir, Indinavir, Nelfinavir und Ritonavir (34).

Eine Enzyminduktion ist für die Antikonvulsiva Carbamazepin, Phenytoin, Primidon und Phenobarbital (34, 43) sowie für das Tuberkulostatikum Rifampicin (34, 44) nachgewiesen.

Neben Fentanyl wurden Fluconazol, Erythromycin, Verapamil, Diltiazem, Carbamazepin und Rifampicin in der vorliegenden Studie eingesetzt.

Die Enzymexpression und die Enzymaktivität des Cytochrom P450 3A4 werden durch die genannten Einflußfaktoren auf die Leberperfusion, die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung der Hepatozyten, durch die Freisetzung von Entzündungsmediatoren und die verabreichte Begleitmedikation auf vielfältige Weise beeinträchtigt. Diese Veränderungen laufen weitgehend parallel zueinander ab. Angesichts der Fülle möglicher Einflußfaktoren allein auf die Clearance ist es nicht möglich, für den einzelnen Patienten eine detaillierte retrospektive Aufklärung oder gar eine prospektive Einschätzung über den Verlauf der pharmakokinetischen Parameter des Midazolams zu geben.

Warum werden in der Anfangsphase so exzessiv hohe Midazolamkonzentrationen benötigt?

Für eine adäquate Sedierung und Toleranz der Beatmung mußten insbesondere in den ersten Krankheitstagen hohe Midazolam-Dosen appliziert werden. Trotz der durch die eingeschränkte Clearance hohen Plasmakonzentrationen waren weitere Dosissteigerungen in dieser Zeit sehr oft notwendig und insbesondere bei Patienten mit hohen Midazolam-Plasmakonzentrationen mußten häufig weitere Anästhetika und Adjuvantien (z.B. Muskelrelaxanzien) eingesetzt werden.

Ein Zusammenhang des Midazolam-Bedarfs mit den zugrunde liegenden Erkrankungen der Patienten war in der vorliegenden Untersuchung nicht erkennbar.

Folgende Erklärungen für den hohen Midazolam-Bedarf sind denkbar:

► Midazolam erreicht den Wirkort nicht.

Da die Gehirndurchblutung über autonome Regulationsmechanismen vor allen anderen Organsystemen gesichert wird, ist es unwahrscheinlich, daß Midazolam aufgrund einer verminderten ZNS-Perfusion seinen Wirkort nicht erreicht.

Denkbar wäre aber eine Erhöhung der Eiweißbindung. Midazolam wird bei Gesunden zu 96% an Albumin gebunden (4). Als schwache Base könnte es zusätzlich an das saure α 1-Glykoprotein gebunden werden. Dieses Protein gehört zu den Akute-Phase-Proteinen und wird nach operativen Eingriffen, bei Sepsis, Herzinfarkt, Entzündungen, Tumoren und anderen Erkrankungen vermehrt synthetisiert (45, 46, 47). Bei den meisten Intensivpatienten kann von einer starken Erhöhung dieses Proteins ausgegangen werden. Durch den Anstieg des α 1-Glykoproteins könnte die Plasmaproteinbindung erhöht und der freie und damit

wirksame Anteil von Midazolam deutlich reduziert werden. Eine erhöhte Plasmaproteinbindung hätte gleichzeitig eine verminderte Elimination zur Folge. Da der α 1-Glykoproteinanteil individuell unterschiedlich ist, wäre erklärbar, warum jeder Patient eine individuelle Dosis benötigt, und die erhöhte Plasmaproteinbindung würde erklären, warum die Dosis so hoch sein muß. Kommt es dann im weiteren Verlauf zu einer klinischen Besserung, würde die Plasmaproteinbindung mit abfallendem α 1-Glykoprotein wieder vermindert und der freie und damit wirksame Anteil des Midazolams erhöht werden.

Für Triazolam, ein 1,4-Triazolo-Benzodiazepin, wurde neben der Bindung an Albumin auch eine Bindung an das saure α 1-Glykoprotein nachgewiesen. Die Triazolam-Plasmaproteinbindung war unabhängig von der Serum-Albumin-Konzentration (3,5 bis 5,3 mg/dl), zeigte aber eine direkte Korrelation zur α 1-Glykoprotein-Konzentration. Mit einem Anstieg der α 1-Glykoprotein-Konzentration von 63,2 auf 230,1 mg/dl sank der freie Anteil an Triazolam von 10,8 auf 6,3% (2, 48).

► Bindung weiterer Substanzen an die GABA-Rezeptoren

Gamma-Aminobuttersäure (GABA) ist der bedeutendste inhibitorische Transmitter im ZNS. Die Wirkung von GABA wird über drei verschiedene GABA-Rezeptor-Klassen vermittelt: GABA_A-, GABA_B- und GABA_C-Rezeptoren. Midazolam und andere Benzodiazepine binden an den GABA_A-Rezeptor. Die GABA-Wirkung wird durch eine Vielzahl von Substanzen, die mit den verschiedenen Bindungsstellen des GABA_A-Rezeptors interagieren, moduliert. Bisher wurden 14 GABA_A-Rezeptor-Untereinheiten identifiziert. Für Benzodiazepine kennt man bisher zwei Bindungsstellen. Es konnte eine große Anzahl endogener Substanzen ermittelt werden, die an diese Untereinheiten binden, obwohl sie sich in ihrer Struktur deutlich von den Benzodiazepinen unterscheiden. Die Bindung kann die GABA-Wirkung verstärken, aufheben oder vermindern. Neben endogenen Substanzen sind zahlreiche exogene Liganden der GABA_A-Rezeptoren bekannt, z. B. Barbiturate, Steroide und andere Hormone, einige Insektizide, mehrere Anaesthetika, Penicillin, Alkohol, Arachidonsäure, manche Antiepileptika und Antidepressiva, ferner die Purine Adenosin und Inosin (49). Bei der Fülle möglicher Agonisten und Antagonisten liegt es nahe, daß bei schwerstkranken Patienten durch endogene Liganden, die vermindert metabolisiert und/oder eliminiert werden, oder auch durch die zahlreich zugeführten Pharmaka GABA_A-Rezeptoren besetzt werden und damit die Wirkung des Midazolams verändert wird.

► Sättigung der GABA_A-Rezeptoren

Wären alle Rezeptoren besetzt, könnte auch bei sehr hohen Midazolamspiegeln keine weitere Zunahme der Wirkung eintreten. Ob es tatsächlich durch Midazolam-Plasma-Konzentrationen, wie sie bei den Patienten dieser Studie erreicht wurden, zu einer Sättigung der GABA_A-Rezeptoren kommen kann, ist nicht bekannt.

► Abnahme der Rezeptorsynthese

Nach langfristiger Benzodiazepineinnahme nimmt die Wirkung allmählich ab. Dies beruht unter anderem auf einer verminderten Rezeptorexpression (49, 50). Das Aufwachen des flunitrazepamabhängigen Patienten RA-37 bereits bei einem Midazolam-Spiegel von 755 ng/ml, ist wohl so zu erklären.

Einflußfaktoren auf das Verteilungsvolumen

Verglichen mit den beiden anderen pharmakokinetischen Parametern ist die Schätzung des Verteilungsvolumens mit einer größeren Unsicherheit verbunden.

Die bei den Patienten der vorliegenden Studie im Verlauf der Erkrankung beobachteten gleichgerichteten Veränderungen des Verteilungsvolumens legen die Vermutung nahe, daß den Änderungen ein physiologischer Prozeß zugrunde liegt.

In der mittleren Phase der Erkrankung steigt mit der verbesserten Eliminationsfähigkeit das Verteilungsvolumen an.

Möglicherweise kommt es während der Anfangsphase mit deutlich verminderter Eliminationsfähigkeit und den hohen Midazolam-Plasmakonzentrationen bereits zu einer langsamen Anreicherung in den peripheren Geweben, die aber nur in einem schlechten Austausch mit dem Plasmavolumen stehen, so daß sie durch die pharmakokinetische Analyse nicht erfaßt werden. In der mittleren Phase kann dann die verbesserte Kreislaufsituation mit gesteigerter Mikrozirkulation zu einem besseren Austausch zwischen Plasmavolumen und peripherem Gewebe führen, da die Verteilung aus dem Plasmavolumen in die peripheren Gewebe wegen der im Vergleich höheren Midazolam-Konzentration im Plasma in der Regel schneller als in umgekehrter Richtung erfolgt. Diese Prozesse könnten sich in der pharmakokinetischen Analyse als Anstieg des Verteilungsvolumens präsentieren.

Vergleich zwischen Männern und Frauen

Ein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Midazolam-Kinetik ist für das Verteilungsvolumen bekannt. Frauen weisen unabhängig vom Alter ein etwas höheres Verteilungsvolumen auf. Für Bioverfügbarkeit, Plasmaproteinbindung, Clearance und Eliminationshalbwertszeit konnten keine Unterschiede nachgewiesen werden (6). In dem sehr kleinen Kollektiv der vorliegenden Untersuchung war eine Beurteilung nicht möglich.

Vergleich zwischen Altersgruppen

Mit steigendem Lebensalter konnten für Midazolam Änderungen der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik gezeigt werden. So tritt die Wirkung bei älteren Menschen nach Gabe eines intravenösen Bolus zur Narkoseeinleitung signifikant schneller ein. Die Untersucher führten dies auf eine erhöhte ZNS-Empfindlichkeit zurück (51, 52). Die wiederholt beobachtete verlängerte Eliminationshalbwertszeit ist sowohl auf einen Anstieg des Verteilungsvolumens als auch auf eine verminderte hepatische Clearance zurückzuführen (2,6). In der vorliegenden Studie fanden sich bei den Patienten über 45 Jahren deutlich niedrigere Clearance-Werte mit entsprechend verlängerten Eliminationshalbwertszeiten.

Vergleich zwischen Normal- und Übergewichtigen

Aus einem gesteigerten Verteilungsvolumen für Midazolam und andere lipophile Pharmaka resultiert bei Adipositas eine verlängerte Eliminationshalbwertszeit (6). Bioverfügbarkeit, Plasmaproteinbindung und Clearance bleiben unbeeinflusst vom Körpergewicht. (6). In der vorliegenden Arbeit war ein Einfluß des Körpergewichtes auf das Verteilungsvolumen nicht erkennbar.

Gegenüberstellung verschiedener Erkrankungsgruppen

Das Patientenkollektiv in dieser Untersuchung war zu klein und zu vielen unterschiedlichen Einflußfaktoren ausgesetzt, um Einflüsse von Herz-, Nieren- oder Leberinsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Midazolam zu erkennen. Auch der Einfluß der führenden Erkrankung war nicht ableitbar, wenn man von der gleichbleibend niedrigen Clearance bei protrahiertem Schockgeschehen absieht.

Toleranzentwicklung

Toleranz (Gewöhnung) liegt vor, wenn bei regelmäßiger Gabe eines Medikamentes steigende Dosen für eine gleichbleibende Wirkung benötigt werden, beziehungsweise wenn bei gleichbleibender Dosis die Wirkstärke abnimmt. Dabei kann die Toleranzentwicklung zum Beispiel auf Enzyminduktion (pharmakokinetische Toleranz) beruhen oder durch Bildung neutralisierender Antikörper gegen eine Substanz hervorgerufen werden (immunologische Toleranz). Die Gewöhnung an Benzodiazepine, die nach 14-tägiger regelmäßiger Einnahme auftreten kann, ist keine Folge von Enzyminduktion oder anderer pharmakokinetischer Vorgänge, sondern beruht auf einer verminderten Rezeptorexpression und einer herabgesetzten Ansprechbarkeit der GABA-Rezeptoren sowohl für GABA selbst als auch für Benzodiazepine (pharmakodynamische Toleranz) (49, 50, 53, 54).

Bei den Patienten dieser Studie fand sich kein Anhalt für eine Toleranzentwicklung im Rahmen der Langzeitsedation. Obwohl in der Anfangsphase sehr hohe Midazolam-Plasmaspiegel für eine adäquate Sedation benötigt wurden, bestand für jeden einzelnen Patienten während des gesamten Verlaufes ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Sedationsgrad und Plasmaspiegel. Die bei Besserung des klinischen Zustandes zunehmende Eliminationsleistung ist sicherlich keine Folge von Enzyminduktion, sondern vielmehr Ausdruck von Gesundung. Die initial erforderlichen sehr hohen Midazolam-Plasmaspiegel waren im weiteren Verlauf für eine ausreichende Sedierung nicht mehr notwendig. Bei einer pharmakodynamischen Toleranzentwicklung wäre das genaue Gegenteil zu erwarten gewesen.

In einer früheren Studie an 50 intensivpflichtigen Patienten wurde die Toleranzentwicklung als Komplikation einer Langzeitsedation mit Midazolam angenommen, weil im Verlauf von 2 bis 10 Tagen immer höhere Dosierungen von Midazolam erforderlich wurden (55). In dieser Studie waren allerdings keine Midazolam-Plasmaspiegel bestimmt worden. Aus der Erfordernis einer Dosissteigerung kann jedoch nicht auf eine abnehmende Wirkung geschlossen werden, wenn man die im Krankheitsverlauf stark wechselnde Eliminationsleistung bedenkt. Eine notwendig werdende Erhöhung der Dosis kann durchaus, wie auch in der vorliegenden Untersuchung Ausdruck der Regeneration einer vorher eingeschränkten Enzymkapazität sein.

Verlängerte Aufwachzeiten

Nur fünf der von uns beobachteten Patienten erwachten innerhalb von 12 Stunden nach Absetzen des Midazolams. Dies waren vor allem die jüngeren Patienten. (Altersdurchschnitt 31 Jahre), während die Patienten mit langer Aufwachzeit einen Altersdurchschnitt von 50 Jahren aufwiesen.

Eine Korrelation der Aufwachzeit mit der Therapiedauer, der verabreichten Midazolam-Gesamtmenge, der durchschnittlichen Tagesdosis oder den maximal erreichten Midazolam- und 1-Hydroxymidazolam-Plasmakonzentrationen war nicht nachweisbar.

Von den Patienten mit verlängertem Nachschlaf erwachte lediglich der Patient DR-23, sobald Midazolam und sein Hauptmetabolit nicht mehr nachweisbar waren. Für die Patienten SW-28 und SS-38 kann keine eindeutige Aussage getroffen werden, da sie 2 bzw. 4 Tage nach Absetzen der Analgosedierung an einer fulminanten Sepsis verstarben ohne das Bewußtsein wiedererlangt zu haben. Midazolam und 1-Hydroxymidazolam waren bei Ihnen bis zu ihrem Tod in hoher Konzentration nachweisbar. Die veränderte Pharmakokinetik mit reduzierter Clearance und möglicherweise einer Rückverteilung von Midazolam aus dem peripherem Gewebe hatte hier zu einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit geführt. Die weiterbestehende Sedation war Folge des noch erhöhten Midazolamspiegels.

Auch im Plasma der verbleibenden sechs Patienten ließen sich in fast allen Fällen anfangs noch Midazolam- und 1-Hydroxymidazolamspiegel nachweisen, die wie in der ersten Gruppe Folge der veränderten Pharmakokinetik waren. Die Patienten erwachten jedoch erst 2 bis 7 Tage nach Abfall der Konzentrationen unter die Nachweisgrenze. Da drei dieser Patienten

wegen Kammerflimmern initial reanimiert wurden, kann eine hypoxische Hirnschädigung die Ursache gewesen sein.

Auffällig war, daß bei allen Patienten der letztgenannten Gruppe eine eingeschränkte Nierenfunktion vorlag. Auch andere Untersucher hatten bereits verlängerte Aufwachzeiten vor allem bei niereninsuffizienten Patienten nach Langzeitsedation beobachtet (13, 55).

Mögliche Ursache für die verlängerten Aufwachzeiten könnte eine Kumulation des glukuronidierten 1-Hydroxymidazolams sein. Bei fünf langzeitsedierten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die drei Tage nach Absetzen von Midazolam noch nicht erwacht waren, obwohl Midazolam und 1-Hydroxymidazolam nicht mehr nachweisbar waren, konnten hohe Konzentrationen des 1-Hydroxymidazolam-Glukuronids nachgewiesen werden (400-12655 ng/ml). Nach Gabe des Benzodiazepin-Antagonisten Flumazenil kam es bei diesen Patienten, sowohl klinisch als auch im EEG, zu einer Senkung des Sedationsgrades um 2 Punkte (Ramsay-Score). Der Nachweis von 1-Hydroxymidazolam-Glukuronid im Liquor eines mit Midazolam sedierten Patienten mit intakter Blut-Hirn-Schranke zeigte, daß der konjugierte Metabolit in der Lage ist, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren. In vitro konnte eine hohe Affinität des 1-Hydroxymidazolam-Glukuronids zum Benzodiazepinrezeptor nachgewiesen werden (56). Weitere Beispiele für wirksame Konjugate sind Morphin-3-Glukuronid und Morphin-6-Glukuronid, die ebenfalls die intakte menschliche Blut-Hirn-Schranke überwinden können (57). Die beschriebene Aufwachreaktion nach Gabe von Flumazenil, war auch bei dem Patienten BA-39 beobachtet worden, der ohne nachweisbaren Midazolam- und 1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel sieben Tage nicht erwachte. Bestimmungen des glukuronidierten 1-Hydroxymidazolams sind in der vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt worden, so daß die Frage, ob tatsächlich 1-Hydroxymidazolam-Glukuronid für die verlängerte Sedation einiger Patienten dieser Studie verantwortlich war, offen bleiben muß.

Schlußfolgerungen:

Für die Patienten dieser Studie konnte intraindividuell eine Korrelation zwischen den Plasmaspiegeln und der Wirkung von Midazolam gezeigt werden. Bei schwerkranken intensivpflichtigen Patienten besteht jedoch eine große interindividuelle Schwankungsbreite der wirksamen Plasmakonzentrationen, so daß ein therapeutischer Bereich nicht definiert werden kann. Die ständig wechselnde Kinetik läßt in dieser Patientengruppe keine Rückschlüsse von der verabreichten Dosis auf zu erwartende Plasmaspiegel und noch weniger auf die Wirkungen zu. Die Bestimmung der Midazolam-Plasmaspiegel zur Kontrolle der Therapie und zur Dosisanpassung ist deshalb wenig sinnvoll. Die Dosisfindung kann nur nach klinischen Gesichtspunkten erfolgen.

Um Überdosierungen und damit zu lange Aufwachzeiten, mit dem Risiko von Nebenwirkungen, Infektionen und anderen Komplikationen zu vermeiden, sollten folgende Punkte beachtet werden:

- ▶ die Medikamente zur Sedierung und Analgesie sollten über getrennte Perfusoren verabreicht werden, damit die Dosierungen unabhängig voneinander nach den individuellen Bedürfnissen erfolgen können.
- ▶ für jeden Patienten sollte ein Sedationsziel verbindlich festgelegt werden.
- ▶ anhand eines vereinbarten Scores sollte der Sedationsgrad regelmäßig überprüft und in der Kurve dokumentiert werden.
- ▶ sedierende Medikamente sollten einmal täglich ausgesetzt werden und, sobald der Patient dann wacher wird, angepaßt weiter dosiert werden. Die Dosierungspause könnte abends bzw. nachts erfolgen, da diagnostische und therapeutische Maßnahmen in den allermeisten Fällen tagsüber stattfinden.
- ▶ die Entwöhnung vom Respirator muß vorausschauend geplant und die Medikation entsprechend frühzeitig angepaßt werden.

Der Einsatz von Fentanyl ist wegen der erheblichen Beeinträchtigung der Midazolam-Clearance in dieser Kombination bei Intensivpatienten kritisch zu sehen. Eine veränderte Midazolamkinetik und damit verlängerte Aufwachzeit resultiert aus vielen Faktoren. Interferierende Substanzen, soweit sie durch andere ersetzbar sind, sollten vermieden werden. Analgetika, die alternative und möglichst mehrere verschiedene Eliminationswege gehen, sind zu bevorzugen, zum Beispiel Remifentanyl, das über unterschiedliche Esterasen in Blut und Gewebe abgebaut wird und deshalb in seinem Metabolismus weniger von der Leberfunktion abhängt (31). Für dieses neuere Opioid ließ sich nachweisen, daß es selbst in der „anhepatischen Phase“ bei Lebertransplantation mit unveränderter Halbwertszeit eliminiert wird (31).

Die Untersuchungen mit Propofol haben gezeigt, daß sein Einsatz bei stabilen Kreislaufverhältnissen und bei Beachtung der Kontraindikationen eine gute Alternative zu den Benzodiazepinen darstellt, um verlängerte Aufwachphasen langzeitsedierter Patienten zu vermeiden.

Die erheblichen Änderungen in der Pharmakodynamik und -kinetik dürften bei Intensivpatienten nicht nur für Midazolam gelten, sondern auch für zahlreiche andere Pharmaka zu erwarten sein.

Zusammenfassung

Viele intensivpflichtige Patienten müssen künstlich beatmet werden und benötigen deshalb eine Analgosedierung. Verlängerte Aufwachphasen nach der Langzeitsedation mit Midazolam prolongieren nicht selten die Beatmungsdauer und erhöhen dadurch das Risiko von Pneumonien und andere Komplikationen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb, die Ursachen für die verlängerten Aufwachzeiten nach Langzeitsedation mit Midazolam zu finden. Es wurden hierzu Bestimmungen der Midazolam- und 1-Hydroxymidazolam-Konzentrationen im Plasma während und nach der Analgosedierung durchgeführt und die pharmakokinetischen Parameter im Verlauf der Erkrankung ermittelt. Eine Analyse möglicher Einflußfaktoren auf die Kinetik von Midazolam wurde versucht. Außerdem sollte der Zusammenhang zwischen Plasmakonzentrationen und Sedationsgrad untersucht werden.

Es wurden 14 Patienten (3 weiblich, 11 männlich) im Alter von 17 bis 64 Jahren untersucht, die mindestens 72 Stunden lang beatmungspflichtig waren und einer Analgosedierung bedurften. Die häufigsten Gründe für die Beatmungspflichtigkeit waren Pneumonie, Schocklunge, akutes Nierenversagen, Sepsis und Multiorganversagen. Zur Analgosedierung wurde Midazolam in fixer Kombination mit Fentanyl eingesetzt, in einem Fall Ketamin anstelle von Fentanyl. Die Blutentnahmen wurden zu definierten Zeitpunkten durchgeführt und der Sedationsgrad wurde protokolliert. Die Plasmakonzentrationen von Midazolam und 1-Hydroxymidazolam wurden mittels Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie bestimmt.

Die durchschnittliche Aufwachzeit betrug 3,4 Tage, wobei jüngere Patienten deutlich schneller erwachten. Nur fünf der Patienten erwachten innerhalb von 12 Stunden nach Ende der Midazolam-Infusion. Zwei Patienten verstarben 2 bzw. 4 Tage nach Ende der Midazolamgabe ohne das Bewußtsein wiedererlangt zu haben. In den anderen Fällen vergingen 2 bis 13 Tage bis zum Erwachen. Gründe hierfür sind zum einen die verzögerte Elimination infolge einer eingeschränkten Clearance oder eines erhöhten Verteilungsvolumens. Bei Niereninsuffizienz kann die Aufwachphase aber auch ohne nachweisbare Midazolam- oder 1-Hydroxymidazolam-Spiegel verzögert sein, wahrscheinlich als Folge einer Kumulation des glukuronidierten Hauptmetaboliten.

Die für eine adäquate Sedation erforderlichen Plasmaspiegel sind sehr unterschiedlich. Für den einzelnen Patienten besteht jedoch eine enge Korrelation zwischen Plasmaspiegel und Sedationsgrad. Im Vergleich zu Patienten ohne wesentliche Vorerkrankungen besteht bei Intensivpatienten ein deutlich höherer Midazolam-Bedarf.

Die Pharmakokinetik des Midazolams ist bei intensivpflichtigen Patienten extrem variabel. Die pharmakokinetischen Parameter wandeln sich entsprechend dem Krankheitsverlauf nach einem bestimmten Muster. In der initialen akuten Erkrankungsphase ist die Clearance stark eingeschränkt, und trotz hoher Plasmakonzentrationen ist die Wirkung oft nicht ausreichend. Im weiteren Verlauf geht der Anstieg der Eliminationsleistung bei einigen Patienten auch mit einem größeren Verteilungsvolumen einher. Mit Besserung des klinischen Bildes kommt es dann zu einer „Normalisierung“ der Kinetik, wobei mit steigendem Lebensalter die Clearance-Werte niedriger liegen.

Eine Vielzahl von Einflußfaktoren führt zu bisher nicht beschriebenen eindrucksvollen Abweichungen der pharmakokinetischen Parameter von Midazolam. Die Ergebnisse zeigen, daß Midazolam-Spiegelbestimmungen zur Dosisfindung keine Bedeutung haben, da ein therapeutischer Konzentrationsbereich nicht definierbar ist. Die Dosisfindung muß deshalb nach klinischen Gesichtspunkten erfolgen.

Eine individuelle Analgo-Sedation ist starren Medikamentenkombinationen oder gar Mischungen verschiedener Präparate in einer Infusionslösung vorzuziehen. Das Sedationsziel sollte verbindlich für den einzelnen Patienten festgelegt werden und anhand einer festgelegten Bewertungsskala mehrfach täglich überprüft und dokumentiert werden. Zur Dosisanpassung empfiehlt es sich, die Zufuhr sedierender Medikamente einmal täglich zu unterbrechen, und sobald der Patient wacher ist, mit gegebenenfalls veränderter Dosierung weiterzuführen. Interferierende Medikamente sollten, soweit sie durch andere Substanzen ersetzbar sind, vermieden werden.

Literatur

1. Klotz-U
Klinische Pharmakologie von Midazolam
Anaesthesiologie und Reanimation 1989; 14: 347 - 354
2. Garzone-PD, Kroboth-PD
Pharmacokinetics of the newer benzodiazepines
Clinical Pharmacokinetics 1989; 16: 337-364
3. Forth-W, Henschler-D, Rummel-W, Starke-K
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Wissenschaftsverlag 1993; 115, 250, 256-57, 290-295
4. Produktmonographie Dormicum
Fa. Hoffmann-La Roche AG 1997; 37-54
5. Pentikainen-PJ, Valisalmi-L, Himberg-JJ, Crevoisier-C
Pharmacokinetics of midazolam following intravenous and oral administration in patients with chronic liver disease and in healthy subjects
Journal of Clinical Pharmacology 1989; 29: 272-277
6. Greenblatt-DJ, Abernethy-DR, Locniskar-A, Harmatz-JS, Limjuco-RA, Shader-RI
Effect of age, gender and obesity on midazolam kinetics
Anaesthesiology 1984; 61: 27-35
7. Vinik-HR, Reves-JG, Greenblatt-DJ, Abernethy-DR, Smith-LR
The pharmacokinetics of midazolam in chronic renal failure patients
Anaesthesiology 1983; 59: 390-394
8. Ahonen-J, Olkkola-KT, Neuvonen-PJ
Effect of route of administration of fluconazole on the interaction between fluconazole and midazolam
European Journal of Clinical Pharmacology 1997; 51: 415-419
9. MacGilchrist-AJ, Birnie-GG, Cook-A, Scobie-G, Murray-T, Watkinson-G, Brodie-MJ
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous midazolam in patients with severe alcoholic cirrhosis
Gut 1986; 27:190-195
10. Patel-IH, Soni-PP, Fukuda-EK, Smith-DF, Leier-CV, Boudoulas-H
The pharmacokinetics of midazolam in patients with congestive heart failure
British Journal of Clinical Pharmacology 1990; 29: 565-569
11. Dundee-JW, Collier-PS, Carlisle-RJT, Harper-KW
Prolonged midazolam elimination half-life
British Journal of Clinical Pharmacology 1986; 21: 425-429
12. Calvo-R, Suarez-E, Rodriguez-Sasiain-JM, Martinez-I
The influence of renal failure on the kinetics of intravenous midazolam: an „in vitro“ and „in vivo“ study
Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology 1992; 3: 311-321

13. Driessen-JJ, Vree-TB, Guelen-PJM
The effects of acute changes in renal function on the pharmacokinetics of midazolam during long-term infusion in ICU patients
Acta Anaesthesiologica Belgica 1991; 42:149-155
14. Shafer-A, Doze-VA, White-PF
Pharmacokinetic variability of midazolam infusions in critically ill patients
Critical Care Medicine 1990; 18: 1039-1041
15. Oldenhof-H, de Jong-M, Steenhoek-A, Janknegt-R
Clinical pharmacokinetics of midazolam in intensive care patients, a wide interpatient variability?
Clinical Pharmacology and Therapeutics 1988; 43: 263-269
16. Dirksen-MS, Vree-TB, Driessen-JJ
Clinical pharmacokinetics of long-term infusion of midazolam in critically ill patients - preliminary results
Anaesthesia and Intensive Care 1987; 15: 440-444
17. Shelly-MP, Mendel-L, Park-GR
Failure of critically ill patients to metabolise midazolam
Anaesthesia 1987; 42: 619-626
18. Malacrida-R, Fritz-ME, Suter-PM, Crevoisier-C
Pharmacokinetics of midazolam administered by continuous intravenous infusion to intensive care patients
Critical Care Medicine 1991; 20: 1123- 1126
19. Vree-TB, Shimoda-M, Driessen-JJ, Guelen-PJM, Janssen-TJ, Termond-EFS, van Dalen-R, Hafkenscheid-JCM, Dirksen-MS
Decreased plasma albumin concentration results in increased volume of distribution and decreased elimination of midazolam in intensive care patients
Clinical Pharmacology and Therapeutics 1989; 46: 537-544
20. Sautou-V, Chopineau-J, Terrisse-MP, Bastide-P
Solid-phase extraction of midazolam and two of its metabolites from plasma for high-performance liquid chromatographic analysis
Journal of Chromatography 1991; 571: 298-304
21. Brockmeier-D, Lückel-G
HOEREP-PC, an interactive program package for the analysis of pharmacokinetic data. User manual.
Unpublished internal report, Document No.: 0111 502. Hoechst AG, Frankfurt/Main
22. Barr-J, Donner-A
Optimal intravenous dosing strategies for sedatives and analgetics in the intensive care unit
Critical Care Clinics 1995; 11: 827-847
23. Hill-L, Bertaccini-E, Barr-J, Geller-E
ICU sedation: a review of its pharmacology and assessment
Journal of Intensive Care Medicine 1998; 13: 174-183
24. Burns-AM, Shelly-MP, Park-GR
The use of sedative agents in critically ill patients
Drugs 1992; 43: 507-515

25. Barrientos-Vega-R, Sanchez-Soria-MM, Morales-Garcia-C, Robas-Gomez-A, Cuenca-Boy-R, Ayensa-Rincon-A
Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: impact on weaning and costs
Critical Care Medicine 1997; 25: 33-40
26. Allonen-H, Ziegler-G, Klotz-U
Midazolam kinetics
Clinical Pharmacology and Therapeutics 1981; 30: 653-661
27. Lauven-PM, Stoeckel-H, Ochs-H, Greenblatt-DJ
Pharmakokinetische Untersuchungen mit dem neuen wasserlöslichen Benzodiazepin Midazolam
Anaesthesist 1981; 30: 280-283
28. Klotz-U, Ziegler-G
Physiologic and temporal variation in hepatic elimination of midazolam
Clinical Pharmacology and Therapeutics 1982; 32: 107-112
29. Smith-MT, Eadie-MJ, O'Rourke Brophy-T
The pharmacokinetics of midazolam in man
European Journal of Clinical Pharmacology 1981; 19: 271-278
30. Ex-P
Use of midazolam infusion as sedative in a multidisciplinary intensive care unit
Acta Anaesthesiologica Belgica 1987; 38 (Suppl.1): 5-8
31. Park-GR
Molecular mechanisms of drug metabolism in the critically ill
British Journal of Anaesthesia 1996; 77: 32-49
32. Park-GR
Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the critically ill patient
Xenobiotica 1993; 23: 1195-1230
33. Woodrooffe-AJM, Park-GR
Factors affecting drug metabolism in critically ill patients
Middle East Journal of Anesthesiology 1995; 13: 4-32
34. Thummel-KE, Wilkinson-GR
In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A
Annual Review of Pharmacology and Toxicology 1998; 38: 389-430
35. Müller-CM, Scierka-A, Stiller-RL, Kim-YM, Cook-DR, Lancaster-JR, Buffington-CW, Watkins-WD
Nitric oxide mediates hepatic cytochrome P450 dysfunction induced by endotoxin
Anaesthesiology 1996; 84: 1435-1442
36. Tateishi-T, Krivoruk-Y, Ueng-YF, Wood-AJJ, Guengerich-FP, Wood- M
Identification of human liver cytochrome P-450 3A4 as the enzyme responsible for fentanyl and sufentanil N-dealkylation
Anesthesia and Analgesia 1996; 82: 167-172
37. Hase-I, Oda-Y, Tanaka-K, Mizutani-K, Nakamoto-T, Asada-A
I.v. fentanyl decreases the clearance of midazolam
British Journal of Anaesthesia 1997; 79: 740-743

38. Ahonen-J, Olkkola-KT, Takala-A, Neuvonen-PJ
Interaction between fluconazole and midazolam in intensive care patients
Acta Anaesthesiologica Scandinavica 1999; 43: 509-514
39. Olkkola-KT, Ahonen-J, Neuvonen PJ
The effect of the systemic antimycotics, itraconazole and fluconazole, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral midazolam
Anesthesia and Analgesia 1996; 82: 511-516
40. Wrighton-SA, Ring-BJ
Inhibition of human CYP3A catalyzed 1-hydroxymidazolam formation by ketoconazole, nifedipine, erythromycin, cimetidine and nizatidine
Pharmaceutical Research 1994; 11: 921-924
41. von Rosenstiel-NA, Adam-D
Macrolide antibacterials
Drug Safety 1995; 13: 105-122
42. Ring-BJ, Binkley-SN, Roskos-L, Wrighton-SA
Effect of fluoxetine, norfluoxetine, sertraline and desmethylsertraline in human CYP3A catalyzed 1-hydroxymidazolam formation in vitro
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1995; 275: 1131-1135
43. Backman-JT, Olkkola-KT, Ojala-M, Laaksovirta-H, Neuvonen-PJ
Concentrations and effects of oral midazolam are greatly reduced in patients treated with carbamazepine or phenytoin
Epilepsia 1996; 37: 253-257
44. Backman-JT, Olkkola-KT, Neuvonen-PJ
Pharmacokinetics and drug disposition
Clinical Pharmacology and Therapeutics 1996; 59: 7-13
45. Edwards-DJ, Lalka-D, Cerra-F, Slaughter-RL
Alpha1-acid glycoprotein concentration and protein binding in trauma
Clinical Pharmacology and Therapeutics 1982; 31: 62-67
46. Caplin-JL, Johnston-A, Hamer-J, Camm-AJ
The acute changes in serum binding of disopyramide and flecainide after myocardial infarction
European Journal of Clinical Pharmacology 1985; 28: 253-255
47. Voisin-L, Breuillé-D, Ruot-B, Ralliére-C, Rambourdin-F, Dalle-M, Obled-C
Cytokine modulation by PX differently affects specific acute phase proteins during sepsis in rats
American Journal of Physiology 1998; 275: R1412-R1419
48. Kroboth-PD, Smith-RB, Sorkin-MI, Silver-MR, Rault-R, Garry-M, Juhl-RP
Triazolam protein binding and correlation with alpha-1 acid glycoprotein concentration
Clinical Pharmacology and Therapeutics 1984; 36: 379-383
49. Teuber-L, Wätjen-F, Jensen-LJ
Ligands for the benzodiazepine binding site – a survey
Current Pharmaceutical Design 1999; 5: 317-343

50. Fernandez-Lopez-A, Chinchetru-MA, Fernandez-PC
The autoradiographic perspective of central benzodiazepine receptors: a short review
General Pharmacology 1997; 29: 173-180
51. Klotz-U
Effect of age on pharmacokinetics and pharmacodynamics in man
International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 1998; 36: 581-585
52. Dundee-JW, Halliday-NJ, Loughran-PG, Harper-KW
The influence of age on the onset of anaesthesia with midazolam
Anaesthesia 1985; 40: 441-443
53. Wilson-MA
GABA physiology: modulation by benzodiazepines and hormones
Neurobiology 1996; 10: 1-37
54. Wellhöner-HH
Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie
Springer-Verlag 1990; 74-78; 318-322
55. Shelly-P, Sultan-MA, Bodenham-A, Park-GR
Midazolam infusion in critically ill patients
European Journal of Anaesthesiology 1991; 8: 21-27
56. Bauer-TM, Ritz-R, Haberthür-C, Ha-HR, Hunkeler-W, Sleight-AJ, Scollo-Lavizzari-G, Haefeli-WE
Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam
The Lancet 1995; 346: 145-147
57. Osborne-R, Joel-S, Trew-D, Slevin-M
Analgesic activity of morphine-6-glucuronide
The Lancet 1988; i: 828

Anhang

PATIENTENDATEN:

<u>Patient:</u>	HR-2
<u>Geschlecht:</u>	männlich
<u>Geburtsdatum:</u>	01.01.1966
<u>Größe (m):</u>	1,85
<u>Gewicht (kg):</u>	95
<u>Diagnosen:</u>	Bronchopneumonie mit parapneumonischem ARDS und Pleuraempyem, rechts Arterielle Hypertonie Chronische Schizophrenie (seit 1989) Zustand nach Hepatitis C (1982) Zustand nach Hepatitis A (1982)
<u>Alkoholanamnese:</u>	nicht bekannt
<u>Dauermedikation:</u> vor Aufnahme	Haldol-Decanoat® Neurocil® Xanef-Cor®
seit 15.08.1994	Bromuc® Tetracyclin®
<u>Stationäre Behandlung:</u>	22.08. - 20.10.1994

Tab. 17: Laborparameter (HR-2):

Datum:		22.08.	23.08.	24.08.	27.08.	01.09.	04.09.	08.09.	12.09
Leukozyten	Giga/l	19,1	20,3	24,6	15,1	24,8	15,2	20,1	21,6
Erythrozyten	Tera/l	4,7	4,7	4,3	3,8	3,0	3,4	3,4	3,9
Hb	g/dl	13,3	13,2	12,1	11,1	8,8	9,5	10,0	11,5
Hämatokrit	%	40	39	35	31	25	28	28	33
MCV	fl	84	83	82	83	82	82	83	84
MCH	pg	28,1	28,0	28,3	29,1	29,1	28,0	29,7	29,5
MCHC	g/dl	33,4	33,8	34,4	35,3	35,6	34,1	35,9	35,0
Thrombozyten	Giga/l	276	274	329	310	339	336	312	294
Kreatinin	mg/dl	1,5	1,2	1,3	1,1	0,9	0,8	0,9	0,7
Harnstoff	mg/dl	30	34	53	39		78	123	96
CRP	mg/l	306	327	313	206	210	221	134	100
Bili, gesamt	mg/dl	0,6	0,5	0,3	1,0	0,4	0,5	0,2	0,5
GOT (AST)	U/l	10	8	9	18	11	20	32	69
GPT (ALT)	U/l	5	5	5	12	10	16	50	122
gammaGT	U/l	20	14	22	49	51	111	386	271
CHE	U/l	3234	2571	2443	4075	3646	3788	4269	3902
Gesamteiweiß	g/l	68	63	64	70	66	71	75	67
Albumin	g/l	35	30	29	33	28	31	32	32

Tab. 18: Applikation von Midazolam und anderen Anaesthetika (HR-2):**Midazolam-Bolus (Menge, Datum, Uhrzeit): 15 mg, 22.08.94, 14.00 h****Beginn der Midazolam-Dauerinfusion (Datum, Uhrzeit): 22.08.94, 14.15 h**

Datum	Uhrzeit (h)	Midazolam-Dosierung (mg/h)	Midazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	Fentanyl-Dosierung (mg/h)	Sedationsgrad
22.08.	14.15	13,8			0,46	
	15.00	13,8			0,46	
23.08.	15.00	13,8	1840	71	0,46	4
	18.45	16,1			0,54	
24.08.	09.00	23			0,77	
	10.00	27,6			0,92	
	11.00	29,9			1,00	
	15.00	29,9	3182	146	1,00	4
	20.30	78			0,52	
25.08.	15.00	78	7947	271	0,52	4
26.08.	15.00	78	8369	608	0,52	4
27.08.	15.00	78	7727	507	0,52	4
28.08.	15.00	78	4085	453	0,52	4
29.08.	08.00	90			0,60	
	15.00	90	2067	266	0,60	4
30.08.	00.00	105				
	12.00	96				
	15.00	96	2827	215	0,64	4
31.08.	15.00	120	4193	227	0,80	4
	17.30	96			0,64	
01.09.	15.00	96	4730	343	0,64	4
02.09.	15.00	120	4729	330	0,80	4
	15.30	96			0,64	
03.09.	00.00	96	3607	316	0,64	4
04.09.	15.45	96	3370	492	0,64	4
05.09.	11.00	96	2873	436	0,64	4
07.09.	00.00	84				3
07.09.	07.00	96			0,64	
08.09.	23.00	66			0,44	
	23.30	90			0,60	
	24.00	78			0,52	
09.09.	01.00	66			0,44	

Datum	Uhrzeit (h)	Midazolam-Dosierung mg/h	Midazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	Fentanyl-Dosierung (mg/h)	Sedationsgrad
09.09.	02.00	90			0,60	
	15.30	96			0,64	
	21.00	84			0,56	
	21.30	60			0,40	
10.09.	04.00	18			0,12	
	10.00	12			0,08	
11.09.	05.00	9			0,06	
	22.30	3,45			0,12	
12.09.	16.00	3,45	92	67	0,12	2
13.09.	14.30	3,45 >			0,12>	2
	15.00		nicht nachweisbar	58		1
14.09.	15.00		nicht nachweisbar	nicht nachweisbar		1

Weitere Anaesthetika:

Pancuronium®: 22.08. – 09.09.94

Neurocil®: 25.08. – 05.09.94, 10.09.94, 12.09. – 18.09.94

Tab. 19: Übrige Medikation (HR-2):

Präparat	Therapiedauer
ACC®	22.08. - 22.09.
Mucosolvan®	22.08. - 11.09.
Zantic®	22.08. - 27.09.
Pipril®	22.08. - 27.08.
Combactam®	22.08. - 27.08.
Refobacin®	22.08. - 30.08.
Erycinum®	22.08. - 27.08., 30.08. - 11.09.
Lasix®	22.08. - 18.09.
Glucose 40% + Altinsulin	22.08. - 21.09.
Aminoplasma®	22.08. - 21.09.
Lipovenös®	22.08. - 29.09.
Cernevit®	22.08. - 29.09.
Heparin®	22.08. - 29.09.
Dopamin®	22.08. - 11.09.
Euphyllin®	22.08. - 20.09.
Partusisten®	22.08. - 19.09.
Ampho-Moronal®	22.08. - 04.10.
Bifiteral®	22.08. - 04.09.
Rizinusöl®	22.08.
Arterenol®	24.08. - 06.09.
Ciprobay®	27.08. - 30.08.
Penicillin G	27.08. - 30.08.
Sobelin®	27.08. - 30.08.
Gernebcin®	30.08. - 20.09.
Zienam®	30.08. - 08.09.
Amphotericin B®	01.09. - 20.09.
Oligopeptid	02.09. - 18.09.
Berodual®	04.09. - 20.09.
Decortin H®	06.09. - 08.09.
Fortum®	08.09. - 20.09.
Ancotil®	08.09. - 20.09.
Vancomycin®	08.09. - 20.09.

Präparat	Therapiedauer
Clont®	10.09. - 20.09.
Catapresan®	10.09. - 13.09.
Gentamytrex AT®	06.09. - 10.09.
Ebrantil®	13.09. - 16.09.
Dilzem®	13.09. - 16.09.
Paspertin®	14.09. - 19.09.
Xanef®	14.09. - 16.09.

<u>Patient:</u>	KS-14
<u>Geschlecht:</u>	weiblich
<u>Geburtsdatum:</u>	08.08.1944
<u>Größe (m):</u>	1,65
<u>Gewicht (kg):</u>	80
<u>Diagnosen:</u>	Koronare 3-Gefäßerkrankung Posterolateralinfarkt mit Kammerflimmern (05.11.1994) Akut-PTCA (05.11.1994) ACVB-Operation (05.11.1994) Sepsis mit akutem Nierenversagen und ARDS Arterielle Hypertonie Herzinsuffizienz (NYHA II) Latenter Diabetes mellitus Adipositas Zustand nach Lungenembolie (1989)
<u>Alkoholanamnese:</u>	nicht bekannt
<u>Dauermedikation:</u> vor Aufnahme	Marcumar® Tenormin®
seit 05.11.1994	Heparin® Dopamin® Aspisol® Zantic® ACC® Elzogram®
<u>Stationäre</u> <u>Behandlung:</u>	05.11. - 22.12.1994

Tab. 20: Laborparameter (KS-14):

Datum:		08.11.	09.11.	12.11.	13.11.	16.11.	18.11.	20.11.	22.11.
Leukozyten	Giga/l	10,4	11,0	16,7	21,9	26,5	22,7	15,0	10,6
Erythrozyten	Tera/l	3,3	4,0	3,5	2,9	3,6	3,3	2,8	2,9
Hb	g/dl	11,0	12,9	11,7	9,4	11,0	10,5	9,0	9,6
Hämatokrit	%	32	37	32	27	33	29	26	27
MCV	fl	98	94	91	92	91	90	92	91
MCH	pg	33,4	32,5	33,3	32,1	30,6	32,2	31,7	32,5
MCHC	g/dl	34,1	34,6	36,7	34,9	33,4	35,7	34,4	35,6
Thrombozyten	Giga/l	122	99	76	65	74	86	209	266
Kreatinin	mg/dl		1,5	2,8	3,3	2,4	1,8	1,4	1,2
Harnstoff	mg/dl		47	167	183	240		224	140
CRP	mg/l		213	143	134	81	81	30	16
Bili, gesamt	mg/dl		0,6	0,3	0,3	0,5	0,5		
GOT (AST)	U/l		18	22	18	16	15	11	18
GPT (ALT)	U/l		19	17	27	11	15	22	
gammaGT	U/l		17	29	94	44			102
CHE	U/l		2696	3866	2966	3520	3315		
Gesamteiweiß	g/l		54	66	56	62	64	61	55
Albumin	g/l		39	36	27	29	30	28	26

Tab. 21: Applikation von Midazolam und anderen Anaesthetika (KS-14):

Midazolam-Bolus (Datum, Menge, Uhrzeit): 05.11.94: 5mg, 23.00 h; 10mg 23.20 h; 10mg 23.40 h
 06.11.94: 10mg, 0.20 h; 5 mg 0.50 h

Beginn der Midazolam-Dauerinfusion (Datum, Uhrzeit): 06.11.94, 08.00 h

Datum	Uhrzeit (h)	Midazolam-Dosierung (mg/h)	Midazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	Fentanyl-Dosierung (mg/h)	Sedationsgrad
06.11.	08.00	3,3			0,22	
	09.30	6,5			0,43	
07.11.	01.00	9,8			0,65	
09.11.	13.10.	24			0,16	
	17.45	54			0,36	
10.11.	02.30	48			0,32	
	05.35	24,8			0,55	
	06.30	18,6			0,41	
	10.30	18,6	1970	159	0,41	4
	20.45	21,7			0,48	
	21.30	42			0,28	
11.11.	15.00	42	2490	222	0,28	4
	22.30	48			0,32	
	22.45	54			0,36	
	23.00	60			0,40	
12.11.	04.30	54			0,36	
	05.00	48			0,32	
	05.30	42			0,28	
	07.00	42	2745	243	0,28	4
	18.45	48			0,32	
13.11.	07.00	48	3250	332	0,32	4
14.11.	11.00	48	3653	426	0,32	4
	12.45	54			0,36	
15.11.	07.45	30			0,20	
	10.15	30	1880	272	0,20	4
	11.00	24			0,16	
	11.40	30			0,20	
	12.40	36			0,24	
	13.15	54			0,36	
16.11.	12.30	24			0,16	
	15.00	24	1110	493	0,16	4
	21.00	12			0,08	

Datum	Uhrzeit (h)	Midazolam-Dosierung (mg/h)	Midazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	Fentanyl-Dosierung (mg/h)	Sedationsgrad
17.11.	09.00	12	496	99	0,08	4
	14.30	24			0,16	
	17.00	12			0,08	
	22.00	9			0,06	
18.11.	08.30	6			0,04	
	10.30	3	232	63	0,02	3
	15.00	3>	225	46	0,02>	3
	16.00		222	43		3
	17.00		112	67		3
	19.00		79	57		3
	22.00		27	39		3
	23.00		42	43		3
19.11.	11.30		nicht nachweisbar	nicht nachweisbar		3
20.11.	08.00		nicht nachweisbar	32		2
21.11.	09.30		nicht nachweisbar	32		1

Weitere Anaesthetika:

Pancuronium®: 09.11. – 15.11.94

Disoprivan®: 11.11. – 17.11.94

Neurocil®: 18.11. – 21.11.94

Atosil®: 22.11. – 21.11.94

Tab. 22: Übrige Medikation (KS-14):

Präparat	Therapiedauer
Refobacin®	07.11. - 12.11.
Fortum®	08.11. - 12.11.
Ampho-Moronal®	08.11. - 04.12.
Sobelin®	09.11. - 12.11.
ACC®	09.11. - 13.12.
Zantic®	09.11. - 20.11.
Glucose 40% + Altinsulin	09.11. - 20.11.
Aminoplasma®	09.11. - 27.11.
Lipovenös®	09.11. - 27.11.
Heparin®	09.11. - 21.12.
Arterenol®	09.11. - 23.11.
Suprarenin®	09.11. - 23.11.
Nipruss® + Natriumthiosulfat®	09.11. - 18.11.
Bromuc®	09.11. - 24.11.
Takus®	09.11. - 16.11.
Lasix®	10.11. - 20.11.
Diamox®	10.11. - 18.11.
Dopamin®	10.11. - 13.11.
Amphotericin B®	10.11. - 27.11.
Prostigmin	10.11. - 22.11.
Zienam®	12.11. - 20.11.
Gernebcin®	12.11. - 27.11.
Vancomycin®	12.11. - 27.11.
Paspertin®	15.11. - 21.11.
Propulsin®	15.11. - 20.11.
Dopamin®	18.11.
Ciprobay®	20.11. - 04.12.
Nitrolingual®	20.11. - 24.11.
Ulcogant®	22.11. - 08.12.

Extrakorporale Blutreinigungsverfahren (KS-14):**Kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration: 09.11. – 18.11.94**

<u>Patient:</u>	KR-16
<u>Geschlecht:</u>	weiblich
<u>Geburtsdatum:</u>	12.05.1930
<u>Größe (m):</u>	1,65
<u>Gewicht (kg):</u>	75
<u>Diagnosen:</u>	Infektexazerbierte COPD mit respiratorischer Globalinsuffizienz Intermittierende Tachyarrhythmien Sigmadivertikulitis Sigmoido-vaginale Fistel Proktitis
<u>Alkoholanamnese:</u>	nicht bekannt
<u>Dauermedikation:</u>	Euphyllin®
<u>vor Aufnahme</u>	Decortin H®
	Bricanyl®
	Sanasthmyl®
	Berodual®
seit 05.11.1994	Refobacin®
	Claforan®
	Heparin®
<u>Stationäre</u>	05.11. 1994 - 20.01.1995
<u>Behandlung:</u>	

Tab. 23: Laborparameter (KR-16):

Datum:		16.11.	17.11.	20.11.	22.11.	25.11.	26.11.
Leukozyten	Giga/l	17,0	22,4	26,3	16,4	13,6	13,4
Erythrozyten	Tera/l	4,2	3,6	3,1	3,1	3,2	3,1
Hb	g/dl	12,8	11,5	9,8	10,0	10,3	10,0
Hämatokrit	%	41	33	29	28	29	28
MCV	fl	98	91	92	89	90	89
MCH	pg	30,8	32,1	31,2	32,3	32,3	31,9
MCHC	g/dl	31,4	35,2	33,8	36,2	35,9	35,9
Thrombozyten	Giga/l	320	247	212	215	251	264
Kreatinin	mg/dl	1,2	1,2	0,8	0,7	0,7	0,8
Harnstoff	mg/dl	78	73	69	69	88	80
CRP	mg/l	34	70	82	55	136	150
Bili, gesamt	mg/dl		0,3	0,2	0,3	0,4	
GOT (AST)	U/l	18	13	21	49	41	23
GPT (ALT)	U/l	15		23	46		72
gammaGT	U/l			123	166		
CHE	U/l		5382	4380	4759	4427	4774
Gesamteiweiß	g/l	66	62	52	55	54	56
Albumin	g/l	41	35	28	30	28	26

Tab. 24: Applikation von Midazolam und anderen Anaesthetika (KR16):**Beginn der Midazolam-Ketanest-Dauerinfusion (Datum, Uhrzeit): 16.11.94, 5.00 h****Beginn der Midazolam-Fentanyl-Dauerinfusion (Datum, Uhrzeit): 23.11.94, 10.10 h**

Datum	Uhrzeit (h)	Midazolam-Dosierung (mg/h)	Midazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	Ketanest-Dosierung (mg/h)	Sedationsgrad
16.11.	05.00	16,7			333	
17.11.	00.15h	18,37			337	
	04.30	23,38			467	
	05.10	28,7			412	
	11.00	20,5	2574	684	294	4
	12.30	14,35			206	
	16.00	10,25			147	
	16.30	10,25 >			147>	
	23.00	6,15			88	
18.11.	04.00	8,2			118	
	04.20	12,3			176	
	05.00	16,4			235	
	11.00	16,4	864	236	235	4
19.11.	06.00	20,5			294	
	08.00	20,5	713	202	294	4
20.11.	05.00	24,6			352	
	10.30	24,6	542	140	352	4
21.11.	09.20	20,5			294	
	10.00	20,5	460	131	294	4
	10.45	16,4			235	
	15.00	10,25			147	
	16.00	8,2			118	
22.11.	05.20	4,1			59	
	07.50	20,5			294	
	13.00	4,1			59	
	15.00	4,1	141	34	59	3
23.11.	00.00	6,15			88	
23.11.	02.30	12,3			176	
	07.45	10,25			147	
	09.15	10,25	105	333	147	2

Datum	Uhrzeit	Midazolam-Dosierung mg/h	Midazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	Fentanyl-Dosierung (mg/h)	Sedationsgrad
	10.10	5,75			0,19	
	11.00	3,45			0,12	
23.11.	16.00	2,3			0,08	
24.11.	09.00	2,3	54	25	0,08	2
25.11.	08.00	1,15			0,04	
	10.00	1,15	47	27	0,04	2
	14.00	1,15			0,04	1
26.11.	16.00	1,15 >	73	31	0,04>	1
	17.00		77	31		1
	18.00		58	24		1
	20.00		44	nicht nachweisbar		1
	24.00		54	28		1

Weitere Anaesthetika:

Pancuronium®: 16.11. – 22.11.94
Disoprivan®: 16.11. – 24.11.94
Neurocil®: 20.11. – 15.11.94

Tab. 25: Übrige Medikation (KR-16):

Präparat	Therapiedauer
ACC®	16.11. - 28.11.
Mucosolvan®	16.11. - 15.01.
Sostril®	16.11. - 04.12.
Pipril®	16.11. - 19.11.
Combactam®	16.11. - 19.11.
Refobacin®	16.11. - 26.11.
Lasix®	16.11.
Lanikor®	16.11. - 28.11.
Euphyllin®	16.11. - 04.12.
Partusisten®	16.11. - 02.12.
Heparin®	16.11. - 15.01.
Dopamin®	16.11. - 21.12.
Glucose 40% + Altinsulin	16.11. - 22.12.
Aminosteril®	16.11. - 27.12.
Lipovenös®	16.11. - 04.12.
Cernevit®	16.11. - 04.12.
Arterenol®	16.11. - 17.11.
Bifiteral®	16.11. - 24.11.
Ampho-Moronal®	16.11. - 05.12.
Berodual®	17.11. - 30.11.
Decortin H®	17.11. - 28.11.
Dilzem®	17.11. - 18.11.
Berotec®	17.11. - 18.11.
Laxoberal®	17.11.
Rizinusöl®	17.11., 22.11.
Propulsin®	17.11. - 24.11.
Staphylex®	19.11. - 23.11.
Fortum®	19.11. - 26.11.
Nitrolingual®	21.11. - 25.11.
Amphotericin B®	22.11. - 01.12.
Vancomycin®	23.11. - 01.12.
Catapresan®	23.11. - 30.11.

<u>Patient:</u>	AM-21
<u>Geschlecht:</u>	weiblich
<u>Geburtsdatum:</u>	03.05.1977
<u>Größe (m):</u>	1,66
<u>Gewicht (kg):</u>	56
<u>Diagnosen:</u>	<p>Appendektomie (06.12.1994)</p> <p>Verdacht auf Toxic-Schocksyndrom, DD Sepsis</p> <p>Multiorganversagen mit ARDS, akutem Nierenversagen und Verbrauchskoagulopathie</p> <p>Stimmbandlähmung, links</p> <p>Zwerchfellhochstand, rechts</p> <p>Retinablutung, beidseits</p> <p>Medikamentös induzierte Agranulozytose</p> <p>Neurodermitis</p>
<u>Alkoholanamnese:</u>	negativ
<u>Medikation:</u> seit 06.12.1994	<p>Ciprobay®</p> <p>Konakion®</p> <p>Novaminsulfon®</p> <p>Liquemin®</p> <p>Dopamin®</p>
<u>Stationäre Behandlung:</u>	07.12.1994 - 20.01.1995

Tab. 26: Laborparameter (AM-21):

Datum:		07.12.	08.12.	09.12.	11.12.	14.12.	18.12..	21.12.
Leukozyten	Giga/l	9,2	38,5	35,6	42,9	41,5	38,4	22,3
Erythrozyten	Tera/l	3,5	3,8	3,1	3,6	3,3	3,7	3,4
Hb	g/dl	9,9	12,3	9,4	10,8	10,2	11,0	10,5
Hämatokrit	%	29	33	25	31	28	32	30
MCV	fl	83	89	83	85	84	89	88
MCH	pg	28,6	31,4	30,4	30,1	30,5	30,1	31,1
MCHC	g/dl	34,4	35,3	36,9	35,4	36,2	34,0	35,1
Thrombozyten	Giga/l	19	30	20	23	23	79	110
Kreatinin	mg/dl	2,2	3,0	3,8	5,4	3,6	2,6	3,2
Harnstoff	mg/dl	44	71	104	260	266	200	227
CRP	mg/l	71	159	154	122	154	69	42
Bili, gesamt	mg/dl	0,8		2,5	0,9	1,3	1,1	0,9
GOT (AST)	U/l	8	83	122	58	21	33	17
GPT (ALT)	U/l	12	50	70	45	8	18	11
gammaGT	U/l	4	16	13	17	25	119	142
CHE	U/l	2902	6581	5729	5555	3829	3971	3024
Gesamteiweiß	g/l	41	81	74	83	69	68	65
Albumin	g/l	25	48	46	45	39	30	28

Tab. 27: Applikation von Midazolam und anderen Anaesthetika (AM-21):**Midazolam-Bolus (Menge, Datum, Uhrzeit): 2 mg, 07.12.94, 9.00 h****Fentanyl-Bolus (Menge, Datum, Uhrzeit): 0,2 mg, 07.12.94, 9.00 h****Beginn der Midazolam-Dauerinfusion (Datum, Uhrzeit): 07.12.94, 10.55 h**

Datum	Uhrzeit (h)	Midazolam-Dosierung (mg/h)	Midazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	Fentanyl-Dosierung (mg/h)	Sedationsgrad
07.12.	10.55	3,45			0,12	
	20.00	5,75			0,19	
	20.50	8,05			0,27	
	21.30	11,5			0,39	
08.12.	03.40	13,8			0,46	
	04.30	23			0,77	
	10.30	4,6			0,15	
	15.00	4,6	1782	333	0,15	4
	18.30	9,2			0,31	
	19.00	13,8			0,46	
	20.30	18,4			0,62	
9.12.	04.00	11,5			0,39	
	04.15	18,4			0,62	
	06.50	11,5			0,39	
	10.00	9,2			0,31	
	15.00	9,2	3977	316	0,31	4
10.12.	02.20	11,5	4877	337	0,39	4
	07.00	11,5			0,39	4
11.12.	15.00	16,1	4794	305	0,54	4
12.12.	09.15	20,7			0,69	
	13.00	9,2	2538	256	0,31	4
	14.00	Bolus: 5,75			Bolus: 0,19	
	17.20	6,9			0,23	
	22.00	5,75			0,19	
13.12.	10.00	5,75	560	60	0,19	4
	13.30	4,6			0,15	
	18.30	2,3			0,08	
	19.15	3,45			0,12	
14.12.	00.30	5,75			0,19	4
	13.20	5,75			Bolus: 0,1 mg	
	13.50	5,75			Bolus: 0,1 mg	
	14.10	5,75			Bolus: 0,1 mg	

Datum	Uhrzeit (h)	Midazolam-Dosierung (mg/h)	Midazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	Fentanyl-Dosierung (mg/h)	Sedationsgrad
14.12.	15.00	5,75	225	38	0,19	4
15.12.	10.20	5,75	172	25	0,19	4
16.12.	11.00	5,75	142	nicht nachweisbar	0,19	3
	17.00	4,6			0,15	
17.12.	06.00	3,45			0,12	
	07.00	3,45	104	nicht nachweisbar	0,12	3
	22.00	4,6			0,15	
18.12.	00.30	Bolus: 5 mg			0,15	
	01.00	5,75			0,19	
	02.15	Bolus: 10 mg			0,19	
	04.00	3,45			0,12	
	08.00	2,3	104	nicht nachweisbar	0,08	3
	10.00	2,3			0,08	
19.12.	02.00	5,75			0,19	
	05.00	2,3			0,08	
	10.00	1,15			0,04	
	13.00	1,15	33	nicht nachweisbar	0,04	2
	17.30	4,6			0,15	
20.12.	02.00	6,9			0,23	
	06.00	5,75			0,19	
	07.00	1,15			0,04	
	15.45	2,3			0,08	
	16.00	2,3	53	nicht nachweisbar	0,08	2
	17.15	3,45			0,12	
	19.15 h	4,6			0,15	
21.12.	06.50	1,15			0,04	
	11.30	1,15 >			0,04 >	
	14.10		nicht nachweisbar	nicht nachweisbar		2
	15.10		nicht nachweisbar	nicht nachweisbar		2
	16.10		nicht nachweisbar	nicht nachweisbar		2
	18.10		nicht nachweisbar	nicht nachweisbar		2
	21.10		nicht nachweisbar	nicht nachweisbar		2
	22.00					1

Weitere Anaesthetika:

Pancuronium®: 08.12. – 12.12.94
Disoprivan®: 07.12. – 08.12.94, 10.12. – 11.12.94, 18.12.94
Neurocil®: 13.12. – 25.12.94

Tab. 28: Übrige Medikation (AM-21):

Präparat	Therapiedauer
Zantic®	07.12. - 31.12.
ACC®	07.12. - 01.01.
Lasix®	07.12. - 21.12.
Pipril®	07.12. - 08.12.
Combactam®	07.12. - 08.12.
Sobelin®	07.12. - 14.12., 19.12. - 31.12.
Refobacin®	07.12. - 28.12.
Penicillin G	07.12. - 12.12.
Heparin®	07.12. - 09.01.
Dopamin®	07.12.
Glucose 40% + Altinsulin	07.12. - 19.12.
Glucose 40%	19.12. - 31.12.
Aminoplasma®	07.12. - 05.01.
Lipovenös®	07.12. - 09.12., 18.12. - 29.12.
Suprarenin®	07.12. - 14.12.
Nipruss® + Natriumthiosulfat®	07.12., 10.12. - 13.12., 17.12. - 21.12.
Diamox®	07.12.
Ampho-Morona®	07.12. - 31.12.
Decortin H®	08.12.
Rocephin®	08.12. - 09.12.
Euphyllin®	08.12. - 09.12.
Cernevit®	08.12. - 29.12.
Xylocain®	08.12.
Zienam®	09.12. - 19.12.
Omegavenös	10.12. - 23.12.
Anti D-Immunglobulin	12.12. - 14.12.
Amphotericin B®	12.12. - 29.12.
Takus®	10.12. - 12.12.
Paspertin®	14.12. - 19.12.
Vancomycin®	14.12. - 19.12.
Arterenol®	14.12. - 17.12.
Propulsin®	15.12. - 29.12.

Präparat	Therapiedauer
Prostigmin®	17.12.;
Ebrantil®	18.12. - 19.12.
Itrop®	19.12., 21.12.;
Ciprobay®	19.12. - 31.12.
Rizinusöl®	19.12. - 20.12.
Sab simplex®	20.12. - 25.12.
Mucosolvan®	21.12. - 29.12.

Extrakorporale Blutreinigungsverfahren (AM-21):

Kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration: 07.12. – 22.12.94

<u>Patient:</u>	SM-22
<u>Geschlecht:</u>	männlich
<u>Geburtsdatum:</u>	15.07.1975
<u>Größe (m):</u>	1,78
<u>Gewicht (kg):</u>	70
<u>Diagnosen:</u>	<p>Thoraxtrauma (11.12.1994)</p> <p>Splenektomie wegen Milzruptur (11.12.1994)</p> <p>Relaparotomie bei Nachblutung (12.12.1994)</p> <p>Verbrauchskoagulopathie nach Massentransfusion</p> <p>Pneumonie mit Oberlappen- und Unterlappenatelektase, rechts</p> <p>ARDS</p> <p>Asthma bronchiale</p>
<u>Alkoholanamnese:</u>	negativ
<u>Medikation:</u> seit 11.12.1994	<p>Bromuc®</p> <p>Mucosolvan®</p> <p>Gastrozepin®</p> <p>Berodual®</p> <p>Bricanyl®</p> <p>Claforan®</p> <p>Solu-Decortin®</p> <p>Dormicum®</p> <p>Fentanyl-Janssen®</p>
<u>Stationäre Behandlung:</u>	<p>11.12. 1994 - 13.12.1994 Behandlung in einem auswärtigen Krankenhaus</p> <p>13.12.1994 - 03.01.1995</p>

Tab. 29: Laborparameter (SM-22):

Datum:		14.12.	16.12.	18.12.	20.12.	21.12.
Leukozyten	Giga/l	23,7	26,8	31,6	30,0	31,0
Erythrozyten	Tera/l	3,6	3,7	3,7	3,2	3,5
Hb	g/dl	11,1	11,6	11,2	10,3	10,7
Hämatokrit	%	31	33	34	29	31
MCV	fl	87	89	91	89	89
MCH	pg	31,1	30,9	30,5	31,9	31,0
MCHC	g/dl	35,7	34,7	33,3	35,7	34,8
Thrombozyten	Giga/l	112	249	404	514	590
Kreatinin	mg/dl	1,0	0,6	0,8	0,8	0,9
Harnstoff	mg/dl	18	32	33	34	38
CRP	mg/l	44	36	32	63	93
Bili, gesamt	mg/dl	0,7	0,7	0,5	0,5	0,6
GOT (AST)	U/l	33	20	19	27	58
GPT (ALT)	U/l	24	31	60	92	197
gammaGT	U/l	7	22	58	84	86
CHE	U/l	1670	1733	1750	1494	1579
Gesamteiweiß	g/l	51	58	57	54	58
Albumin	g/l	35	36	33	30	32

Tab. 30: Applikation von Midazolam und anderen Anaesthetika (SM-22):**Midazolam-Bolus (Datum, Uhrzeit, Menge): 11.12.94, 21.30 h, 15 mg; 12.12.94, 7.30 h, 15 mg****Beginn der Midazolam-Dauerinfusion (Datum, Uhrzeit): 12.12.94, 9.30h**

Datum	Uhrzeit (h)	Midazolam-Dosierung (mg/h)	Midazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	Fentanyl-Dosierung (mg/h)	Sedationsgrad
12.12.	09.30	6			0,08	
	12.45	Bolus: 10 mg				
	13.05				Bolus: 0,1 mg	
	14.00	4,5			0,06	
	16.30	Bolus: 5 mg				
	18.00	Bolus: 5 mg				
	18.30	Bolus: 5 mg				
	19.55	Bolus: 5 mg				
13.12.	00.20				Bolus: 0,1 mg	
	00.30	Bolus: 5 mg				
	03.00	Bolus: 5 mg				
	05.50	Bolus: 5 mg				
	08.45				Bolus: 0,1 mg	
	09.00	3			0,04	
	10.15	4,5			0,06	
	11.00	Bolus: 5 mg				
	11.40	Bolus: 5 mg				
	11.45	Bolus: 5 mg				
	13.30	Bolus: 5 mg				
	15.00	Bolus: 5 mg				
	15.40	Bolus: 5 mg				
13.12.	17.35	5,75			0,19	
	21.30	8,05			0,27	
14.12.	03.30	11,5			0,39	
	12.00	17,25			0,58	
	15.30	17,25	2004	55	0,58	4
	21.00	11,5			0,39	
	22.00	9,2			0,31	
	23.00	6,9			0,23	
	24.00	4,6			0,15	
15.12.	00.40	2,3			0,08	
	10.30	2,3	832	60	0,08	4
	16.30	11,5			0,39	
	17.30	Bolus: 30 mg			-	
16.12.	00.40	9,2			0,31	
	01.00	6,9			0,23	

Datum	Uhrzeit (h)	Midazolam-Dosierung (mg/h)	Midazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	Fentanyl-Dosierung (mg/h)	Sedationsgrad
16.12.	02.00	4,6			0,15	
	04.00	6,9			0,23	
	04.30	4,6			0,15	
	07.00	5,75			0,19	
	08.00	6,9			0,23	
	10.00	8,05			0,27	
	11.10	8,05	638	65	0,27	4
	12.00	9,2			0,31	
	17.00	10,35			0,35	
	21.00	11,5			0,39	
17.12.	01.00	9,2			0,31	
	02.00	11,5			0,39	
17.12.	03.00	13,8			0,46	
	15.00	13,8	694	82	0,46	4
18.12.	08.00	13,8	841	83	0,46	4
	22.30	16,1			0,54	
19.12.	12.00	11,5			0,39	
	12.20	9,2			0,31	
	13.00	9,2	849	90	0,31	4
	14.00	6,9			0,23	
	16.00	5,75			0,19	
	17.00	4,6			0,15	
	19.00	9,2			0,31	
	20.00	11,5			0,39	
	20.10	13,8			0,46	
	21.00	16,1			0,54	
20.12.	03.00	13,8			0,46	
	16.00	13,8	1046	75	0,46	4
21.12.	07.30	11,5			0,39	
	09.45	6,9			0,23	
	10.25	4,6			0,15	
	11.00	2,3			0,08	
	12.20	2,3 >			0,08 >	3
	13.00		531	316		2
	14.00		374	27		2
	15.00		279	47		2
	17.00		152	29		2
	21.00		37	nicht nachweisbar		1

Weitere Anaesthetika:

Pancuronium®: 13.12. – 20.12.94
Disoprivan®: 13.12. – 21.12.94
Neurocil®: 13.12. – 21.12.94

Tab. 31: Übrige Medikation (SM-22):

Präparat	Therapiedauer
ACC®	13.12. - 02.01.
Pipril®	13.12. - 20.12.
Combactam®	13.12. - 20.12.
Refobacin®	13.12. - 27.12.
Penicillin G	13.12. - 19.12.
Zantic®	13.12. - 02.01.
Paspertin®	13.12. - 20.12.
Decortin H®	13.12. - 27.12.
Vancomycin®	13.12. - 27.12.
Glucose 40% + Altinsulin	13.12. - 27.12.
Aminoplasma®	13.12. - 27.12.
Lipovenös®	13.12. - 27.12.
Cernevit®	13.12. - 27.12.
Dopamin®	13.12. - 22.12.
Heparin®	13.12. - 01.01.
Berodual®	13.12. - 02.01.
Ampho-Moronal®	13.12. - 23.12.
Euphyllin®	13.12. - 23.12.
Takus®	14.12.
Dilzem®	15.12.
Rizinusöl®	16.12.
Amphotericin B®	18.12. - 27.12.
Zienam®	20.12. - 27.12.

<u>Patient:</u>	DW-23
<u>Geschlecht:</u>	männlich
<u>Geburtsdatum:</u>	21.02.1930
<u>Größe (m):</u>	1,81
<u>Gewicht (kg):</u>	105
<u>Diagnosen:</u>	Infektexazerbierte COPD Atelektase linker Unterlappen Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern Trikuspidalinsuffizienz II Zustand nach TEP, rechte Hüfte (1991) Zustand nach Rippenfraktur und Pleuritis, links Zustand nach Tonsillektomie
<u>Alkoholanamnese:</u>	Verdacht auf Abusus
<u>Dauermedikation:</u> vor Aufnahme	Decortin H® Novodigal 0,2® Dilzem retard® ASS 100® Lasix 40® Bronchoretard® Berodual® Partusisten® Haldol®
<u>Stationäre Behandlung:</u>	12.12.1994 - 10.01.1995

Tab. 32: Laborparameter (DW-23):

Datum:		14.12.	15.12.	16.12.	17.12.
Leukozyten	Giga/l	12,2	15,0	12,8	12,9
Erythrozyten	Tera/l	4,4	4,5	4,5	4,3
Hb	g/dl	142	146	150	144
Hämatokrit	%	42	43	43	41
MCV	fl	96	96	95	95
MCH	pg	32,6	32,9	33,0	33,5
MCHC	g/dl	33,8	34,3	34,7	35,2
Thrombozyten	Giga/l	258	239	225	210
Kreatinin	mg/dl	0,7	0,9	0,7	0,7
Harnstoff	mg/dl	46	40	56	55
CRP	mg/l	25	18	102	132
Bili, gesamt	mg/dl		6	0,7	1
GOT (AST)	U/l	12	7	9	10
GPT (ALT)	U/l	15	11	11	12
gammaGT	U/l	34	25	26	27
CHE	U/l		3761	3662	3293
Gesamteiweiß	g/l		56	57	56
Albumin	g/l		34	33	32

Tab. 33: Applikation von Midazolam und anderen Anaesthetika (DW-23):**Midazolam-Bolus (Menge, Datum, Uhrzeit): 20 mg, 14.12.94, 9.25 h****Beginn der Midazolam-Dauerinfusion (Datum, Uhrzeit): 14.12.94, 10.25 h**

Datum	Uhrzeit (h)	Midazolam-Dosierung (mg/h)	Midazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	Fentanyl-Dosierung (mg/h)	Sedationsgrad
14.12.	10.25	12			0,08	
	10.40	15			0,10	
	12.00	21			0,14	
	15.20	21	1022	68	0,14	4
15.12.	08.00	12			0,08	
	10.10	12	1263	80	0,08	4
16.12.	11.20	12	1295	57	0,08	4
	13.00	24			0,16	
	15.15	15			0,10	
17.12.	04.00	6			0,04	
	07.00	6	1651	54	0,04	4
	11.30	6 >	1344	54	0,04	4
	12.30		1386	63		4
	13.30		1328	65		4
	15.30		1306	58		4
	19.30		1116	54		4
18.12.	08.00		620	37		4
20.12.	15.00	Bolus: 5 mg				
20.12.	16.00		143	79		2
21.12.	15.00		nicht nachweisbar	nicht nachweisbar		1

Weitere Anaesthetika:**Pancuronium®: 15.12.94****Disoprivan®: 15.12. – 16.12.94****Neurocil®: 19.12 – 22.12.94**

Tab. 34: Übrige Medikation (DW-23):

Präparat	Therapiedauer
ACC®	14.12. - 28.12.
Zantac®	14.12. - 28.12.
Lanacor®	14.12. - 22.12.
Lasix®	14.12. - 29.12.
Augmentan®	14.12. - 20.12.
Gernebcin®	14.12. - 26.12.
Euphyllin®	14.12. - 24.12.
Glucose 40% + Altinsulin	14.12. - 24.12.
Aminoplasma®	14.12. - 24.12.
Lipovenös®	14.12. - 24.12.
Cernevit®	14.12. - 24.12.
Heparin®	14.12. - 29.12.
Dilzem®	14.12. - 25.12.
Ampho-Moronal®	14.12. - 26.12.
Berodual®	14.12. - 28.12.
Ebrantil®	15.12. - 20.12.
Dopamin®	15.12. - 27.12.
Takus®	15.12. - 16.12.
Prostigmin®	15.12. - 16.12.
Nitrolingual®	17.12. - 18.12.
Tensobon®	20.12. - 23.12.
Sobelin®	19.12. - 29.12.
Catapresan®	19.12. - 28.12.

<u>Patient:</u>	RW-25
<u>Geschlecht:</u>	männlich
<u>Geburtsdatum:</u>	08.09.1942
<u>Größe (m):</u>	1,78
<u>Gewicht (kg):</u>	75
<u>Diagnosen:</u>	Hinterwandinfarkt mit rezidivierendem Kammerflimmern (21.12.1994) Pneumonie Stentimplantation wegen Dissektion der A. iliaca externa, rechts (27.12.1994) Faszien-spaltung bei Tibialis anterior Syndrom, rechts (27.12.1994) Akutes Nierenversagen Hirnorganisches Psychosyndrom nach Reanimation Arterielle Hypertonie Koronare 1-Gefäßerkrankung Zustand nach Hinterwandinfarkt (1994) Periphere AVK Zustand nach Hepatitis B Fibröse Dysplasie des rechten Femur (Zustand nach Extirpation und Spongiosaplastik)
<u>Alkoholanamnese:</u>	bekannter Abusus
<u>Dauermedikation:</u> vor Aufnahme	Lasix® Mg-Verla® Beloc mite® Kalinor-Brause® Ismo 20® ASS 100®
<u>Stationäre Behandlung:</u>	21.12.1994 - 03.02.1995

Tab. 35: Laborparameter (RW-25):

Datum:		21.12.	23.12.	27.12.	31.12.	02.01.	05.01.
Leukozyten	Giga/l	16,4	16,4	19,2	23,4	27,9	27,6
Erythrozyten	Tera/l	4,4	3,7	3,3	2,6	3,0	3,2
Hb	g/dl	14,3	12,0	11,0	9,4	10,0	10,1
Hämatokrit	%	41	34	30	24	27	29
MCV	fl	94	93	91	90	90	91
MCH	pg	32,9	32,7	32,9	35,7	33,3	31,3
MCHC	g/dl	35,1	35,1	36,1	39,7	37,1	34,4
Thrombozyten	Giga/l	284	189	223	535	428	400
Kreatinin	mg/dl	0,7	0,8	1,3	5,5	4,7	3,8
Harnstoff	mg/dl	38	25	61	225	202	243
CRP	mg/l	11	164	238	284	101	35
Bili, gesamt	mg/dl	0,5	1,1	0,9	0,5	0,4	0,5
GOT (AST)	U/l	23	36	260	145	65	39
GPT (ALT)	U/l	28	26	117	58	46	38
gammaGT	U/l		29	113	74	110	185
CHE	U/l	7210	5646	3268	2915	3070	4191
Gesamteiweiß	g/l	59	57	50	48	51	57
Albumin	g/l	44	37	25	21	23	30

Tab. 36: Applikation von Midazolam und anderen Anaesthetika (RW-25):**Midazolam-Bolus (Datum, Uhrzeit, Menge): 21.12.94: 4.00 h, 10 mg, 7.00 h, 15 mg****Beginn der Midazolam-Dauerinfusion (Datum, Uhrzeit): 21.12.94, 8.00 h**

Datum	Uhrzeit (h)	Midazolam-Dosierung (mg/h)	Midazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	Fentanyl-Dosierung (mg/h)	Sedationsgrad
21.12.	08.00	3,45			0,12	
	09.00	Bolus: 15 mg			0,12	
	10.05	6,9			0,23	
	12.00	9,2			0,31	
	13.00	9,2 >			0,31 >	
23.12.	01.00	5,75			0,19	
	18.30	3,45			0,12	
	19.00	5,75			0,19	
24.12.	07.00	3,45			0,12	
	17.00	6,9			0,23	
25.12.	05.15	Bolus: 5 mg			0,23	
	14.00	4,6			0,15	
	15.00	5,75			0,19	
	16.00	4,6			0,15	
27.12.	07.00	3,45			0,12	
	16.00	Bolus: 30 mg			0,12	
	18.50	2,3			0,08	
28.12.	00.30	3,45			0,12	
	02.30	2,3			0,08	
	15.15	2,3	362	44	0,08	3
29.12.	15.00	2,3			0,08	
30.12.	16.00	2,3	82	59	0,08	3
31.12.	07.00	2,3	71	40	0,08	3
01.01.	00.15	4,6			0,15	
	05.30	2,3			0,08	
	08.00	2,3	105	41	0,08	3
02.01.	13.15	2,3	147	33	0,08	3
	17.00	2,3 >	211	44	0,08 >	3
	18.00		170	58		3
	19.00		152	47		3
	21.00		102	37		3
03.01.	07.00		35	31		3

Datum	Uhrzeit (h)	Dosierung mg/h	Midazolam Plasmaspiegel (ng/ml)	1-Hydroxymidazolam Plasmaspiegel (ng/ml)	Fentanyl-Dosierung mg/h	Sedationsgrad
04.01.	13.50		nicht nachweisbar	36		3
05.01.	15.00		nicht nachweisbar	38		3
06.01.	10.00		nicht nachweisbar	nicht nachweisbar		1

Weitere Anaesthetika:

Neurocil®: 21.12. – 22.12.94
Hypnomidate®: 22.12.94
Disoprivan®: 22.12. – 23.12., 31.12.94, 02.01.95
Pancuronium®: 24.12.94

Tab. 37: Übrige Medikation (RW-25):

Präparat	Therapiedauer
Aspisol®	21.12.
ACC®	21.12. - 17.01.
Sostril®	21.12. - 01.02.
Augmentan®	21.12. - 22.12.
Beloc®	21.12. - 23.12.
Nitrolingual®	21.12. - 24.12.
Heparin®	21.12. - 15.01.
Lasix®	21.12. - 31.01.
Glucose 40% + Altinsulin + KCl	21.12. - 09.01.
Aminoplasma®	21.12. - 15.01.
Lipovenös®	21.12. - 15.01.
Cernevit®	21.12. - 15.01.
Cordarex®	21.12. - 31.01.
Dopamin®	21.12. - 30.12.
Ampho-Moronal®	21.12. - 17.01.
ASS 100®	21.12. - 26.12.
Pipril®	22.12. - 26.12.
Combactam®	22.12. - 26.12.
Refobacin®	22.12. - 11.01.
Suprarenin®	25.12. - 26.12.
Arterenol®	25.12. - 26.12.
Fortum®	26.12. - 02.01.
Staphylex®	26.12. - 29.12.
Penicillin G	26.12. - 31.12.
Mexitil®	26.12. - 27.12.
Gilurytma®	27.12. - 27.12.
Diamox®	27.12. - 29.12.
Clont®	27.12. - 31.12.
Antiphosphat®	28.12. - 29.12.
Vancomycin®	29.12. - 11.01.
Calci-Gry®	29.12. - 26.01.
Propulsin®	02.01. - 13.01.
Zienam®	02.01. - 11.01.
Tiklyd®	03.01. - 31.01.

Extrakorporale Blutreinigungsverfahren (RW-25):**Hämofiltration: 30.12.94 – 02.01.95**

<u>Patient:</u>	PM-26
<u>Geschlecht:</u>	männlich
<u>Geburtsdatum:</u>	06.11.1956
<u>Größe (m):</u>	1,85
<u>Gewicht (kg):</u>	80
<u>Diagnosen:</u>	Atypische Pneumonie Akute lymphoblastische T-Zell-Leukämie (bekannt seit 4/1994) Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention Zustand nach Pseudomonas-Sepsis und ARDS
<u>Alkoholanamnese:</u>	negativ
<u>Medikation</u> 01.12. - 06.12.1994	Thioguanin-Wellcome® Loftan® Zyloric 100®
01.12. - 27.12.1994	Zantic 300® Ampho-Moronal® Bifiteral®
06.12. - 12.12.1994	Ciprobay®
06.12. - 21.12.1994	Fortum®
06.12. - 27.12.1994	Gernebcin® Vancomycin® Paspertin®
11.12. - 27.12.1994	Neupogen 48®
12.12. - 27.12.1994	Biklin®
17.12. - 27.12.1994	Amphotericin B®
21.12. - 27.12.1994	Zienam®
<u>Stationäre Behandlung:</u>	28.12.1994 - 06.02.1995

Tab. 38: Laborparameter (PM-26):

Datum:		29.12.	02.01.	07.01.	13.01.	17.01.
Leukozyten	Giga/l	6,5	11,2	8,3	4,9	10,6
Erythrozyten	Tera/l	3,5	3,5	3,0	3,4	3,6
Hb	g/dl	10,4	10,8	9,4	10,6	10,9
Hämatokrit	%	29	30	27	30	32
MCV	fl	84	87	89	88	88
MCH	pg	29,8	31,2	31,2	31,0	30,5
MCHC	g/dl	35,5	36,0	35,0	35,3	34,6
Thrombozyten	Giga/l	13	32	26	23	29
Kreatinin	mg/dl	0,8	0,9	1,2	2,6	1,5
Harnstoff	mg/dl	24	41	73	234	220
CRP	mg/l	196	173	171	288	103
Bili, gesamt	mg/dl	0,6	2,4	1,7		4,2
GOT (AST)	U/l	18	21	20	10	24
GPT (ALT)	U/l	19	15	15	5	28
gammaGT	U/l	81	146	399	240	660
CHE	U/l	2234	3538	3298	3291	3518
Gesamteiweiß	g/l		56	47	51	52
Albumin	g/l	23	36	28	26	26

Tab. 39: Applikation von Midazolam und anderen Anaesthetika (PM-26):**Midazolam-Bolus (Menge, Datum, Uhrzeit): 15 mg, 29.12.94, 11.30 h****Beginn der Midazolam-Dauerinfusion (Datum, Uhrzeit): 29.12.94, 11.30 h**

Datum	Uhrzeit (h)	Midazolam-Dosierung mg/h	Midazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	Fentanyl-Dosierung (mg/h)	Sedationsgrad
29.12.	11.30	5,75			0,19	
	13.00	8,05			0,27	4
	17.00	8,05	935	39	0,27	4
	21.00	10,35			0,35	
30.12.	16.15	10,35	2582	54	0,35	4
31.12.	00.00	12,85			0,42	
	10.30	16,1			0,54	
	15.00	16,1	3735	74	0,54	4
	22.45	18,4			0,62	
01.01.	13.00	23			0,77	
	15.00	23	5095	128	0,77	4
	22.05	25,3			0,85	
02.01.	07.30	34,15			0,76	
	13.10	34,15	9647	240	0,76	4
	13.30	31			0,69	
	14.15	34,15			0,76	
	16.55	66			0,44	
03.01.	01.00	72			0,48	
	15.00	72	15408	423	0,48	4
04.01.	07.00	27,6			0,92	
	13.40	27,6	20131	1033	0,92	4
05.01.	11.00	23			0,77	
	15.00	27,6	21307	1399	0,92	4
06.01.	14.15	27,6	10717	1032	0,92	4
	19.55	29,9			1,00	
	21.00	34,5			1,16	
07.01.	15.00	34,5	7263	860	1,16	4
07.01.	23.00	90			0,60	
08.01.	15.00	90	10732	641	0,60	
09.01.	15.00	90	9654	1903	0,60	4
	18.30	72			0,48	
	21.00	84			0,56	

Datum	Uhrzeit (h)	Midazolam-Dosierung (mg/h)	Midazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	Fentanyl-Dosierung (mg/h)	Sedationsgrad
10.01.	15.00	84	3263	948	0,56	4
11.01.	14.30	84	1545	439	0,56	4
	17.00	90			0,60	
12.01.	07.00	90	1968	516	0,60	4
	14.30	34,5			1,16	
13.01.	16.10	34,5	695	449	1,16	4
14.01.	07.00	34,5	635	434	1,16	4
	07.45	90			0,60	
	18.00	60			0,40	
15.01.	08.00	60	818	255	0,40	4
	11.00	48			0,32	
	12.30	36			0,24	
	17.30	48			0,32	
	19.30	42			0,28	
16.01.	08.45	30			0,20	
	09.30	24			0,16	
	10.00	18			0,12	
	11.45	18	165	202	0,12	4
	13.30	12			0,08	
17.01.	07.00	12			0,08	4
	11.00	6			0,04	3
	17.30	6 >			0,04 >	3
	18.00		57	nicht nachweisbar		3
	19.00		45	nicht nachweisbar		3
	20.00		46	nicht nachweisbar		3
	22.00		nicht nachweisbar	nicht nachweisbar		3
	02.00		nicht nachweisbar	nicht nachweisbar		3
18.01.	07.00		nicht nachweisbar	nicht nachweisbar		3
19.01.	07.00		nicht nachweisbar	nicht nachweisbar		2
	22.00					1
20.01.	07.00		nicht nachweisbar	nicht nachweisbar		1

Andere Anaesthetika:

Pancuronium®: 29.12.94 – 17.01.95
Disoprivan®: 29.12.94
Hypnomidate®: 29.12.94
Neurocil®: 11.01. – 15.01.95

Tab. 40: Übrige Medikation (PM-26):

Präparat	Therapiedauer
Fluimucil®	28.12. - 29.12.
Zantic®	ab 28.12.
Neupogen 48®	28.12. - 31.12., 14.01 -15.01.
Paspertin®	28.12. - 22.01.
Glucose 40% + Altinsulin + KCl	28.12. - 17.01.
Aminoplasma®	28.12. - 29.01.
Dopamin®	28.12., 07.01. - 22.01.
Amphotericin B®	28.12. - 15.01.
Lipovenös®	28.12. - 06.02.
Gernebcin®	28.12. - 15.01.
Zienam®	28.12. - 07.01.
Vancomycin®	28.12. - 27.01.
Ampho-Moronal®	28.12. - 06.02.
Bromuc®	29.12. - 29.01.
Cernevit®	29.12. - 06.02.
Erythromycin®	30.12. - 05.01.
Arterenol®	31.12. - 19.01.
Mucosolvan®	31.12. - 13.01.
Heparin®	01.01. - 11.02.
Berodual®-/Bromuc®-Inhalation (tgl. Wechsel)	01.01. - 16.01.
Takus®	02.01. - 03.01., 14.01.
Cymeven®	06.01. - 11.01.
Fortum®	07.01. - 15.01.
Rimactam®	07.01. - 14.01.
Lasix®	08.01. - 12.01.
Klacid®	11.01. - 18.01.
Decortin H®	ab 12.01.
Lanicor®	13.01.
Propulsin®	13.01. - 29.01.
Prostigmin®	14.01.
Ciprobay®	18.01. - 27.01.
Catapresan®	18.01.

<u>Name:</u>	<u>SW-28</u>
<u>Geschlecht:</u>	männlich
<u>Geburtsdatum:</u>	14.04.1941
<u>Größe (m):</u>	1,65
<u>Gewicht (kg):</u>	76
<u>Diagnosen:</u>	<p>Wall-Stent-Einlage: V. subclavia, links (27.01.1995)</p> <p>Bauchdeckenhämatom mit hämorrhagischem Schock (29.01.1995)</p> <p>Beinvenenthrombose, links</p> <p>Pneumonie</p> <p>Sepsis</p> <p>Terminale Niereninsuffizienz infolge Amyloidose</p> <p>Herzinsuffizienz (NYHA IV)</p> <p>Intermittierender AV-Block III. Grades, DDD-Schrittmacherimplantation (1994)</p> <p>M. Bechterew im Spätstadium</p> <p>Psoriasis vulgaris mit Panarthrititis</p> <p>Zustand nach TEP rechte und linke Hüfte mit beidseitiger Prothesenlockerung und Schultergelenksendoprothese, rechts</p> <p>Zustand nach Hepatitis B</p>
<u>Alkoholanamnese:</u>	negativ
<u>Dauermedikation:</u> vor Aufnahme	<p>Acenorm®</p> <p>Lasix spezial 500®</p> <p>Decortin H®</p> <p>Sostril 150®</p> <p>Allopurinol 100®</p> <p>Calciumcarbonat®</p> <p>Dreisavit N®</p>
<u>Stationäre Behandlung:</u>	17.01. - 06.02.1995 (verstorben)

Tab. 41: Laborparameter (SW-28):

Datum:		29.01.	01.02.	02.02.	03.02.	04.02.	05.02.
Leukozyten	Giga/l	6,5	13,0	14,9	17,5	16,4	25,2
Erythrozyten	Tera/l	2,1	3,5	2,8	3,8	3,5	3,5
Hb	g/dl	6,3	11,0	8,8	11,7	10,8	10,8
Hämatokrit	%	19	32	25	33	32	31
MCV	fl	90	91	91	88	89	89
MCH	pg	29,4	31,5	31,6	30,8	30,4	31,3
MCHC	g/dl	32,6	34,6	34,7	35,0	34,0	35,0
Thrombozyten	Giga/l	67	53	68	76	83	61
Kreatinin	mg/dl	4,7	3,6	4,0	3,9	4,4	2,6
Harnstoff	mg/dl	261	224	222	235	290	194
CRP	mg/l	10	189	58	61	31	25
Bili, gesamt	mg/dl	0,3	1,0	0,5	0,8	1,2	1,9
GOT (AST)	U/l	273	340	45	34	22	38
GPT (ALT)	U/l	377	502	314	242	156	114
gammaGT	U/l	26	32	42	84	120	114
CHE	U/l	1679	3315	2886	2923	2259	2058
Gesamteiweiß	g/l	39	74	50	52	51	50
Albumin	g/l	26	47	32	34	32	33

Tab. 42: Applikation von Midazolam und anderen Anaesthetika (SW-28):

Midazolam-Bolus (Datum, Uhrzeit, Menge): 29.01.95: 6.30 h, 5 mg; 6.45 h 5 mg; 7.20 h 10 mg;
7.40 h 5 mg; 8.05 h 10 mg

Beginn der Midazolam-Dauerinfusion (Datum, Uhrzeit): 29.01.95, 8.20 h

Datum	Uhrzeit (h)	Midazolam-Dosierung (mg/h)	Midazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	Fentanyl-Dosierung (mg/h)	Sedationsgrad
29.01.	08.20	5,75			0,19	
	08.45	11,5			0,39	
	10.20	14,95			0,50	
	16.40	3,45			0,12	
	17.50	3,45 >			0,12 >	
	21.55					1
	22.00	3,45			0,12	
30.01.	08.50	5,75			0,19	
	14.00	8,05			0,27	
	15.15	8,05	773	87	0,27	3
31.01.	08.25	8,05			0,27	1
	08.30	11,5			0,39	
	17.00	11,5	1735	65	0,39	3
	23.15	13,8			0,46	
01.02.	14.30	13,8	2688	159	0,46	3
02.02.	09.00	16,1			0,54	
	09.10	16,1	3333	69	0,54	4
03.02.	04.00	18,4			0,62	
	09.15	18,4	4886	125	0,62	4
	12.45	13,8			0,46	
04.02.	07.00	13,8	4781	140	0,46	4
	08.00	11,5			0,39	
	10.00	11,5 >			0,39 >	
	11.00		4004	114		4
	12.00		3531	109		4
	13.00		3274	99		4
	15.00		3860	97		4
	19.00		3543	152		4
	22.00		3211	120		4
05.02.	08.00		2850	165		4
06.02.	09.25		1753	313		4

Andere Anaesthetika:

Disoprivan®: 30.01. – 04.02.95

Tab. 43: Übrige Medikation (SW-28):

Präparat	Therapiedauer
ACC®	29.01. - 06.02.
Zantic®	29.01. - 04.02.
Decortin H®	29.01. - 06.02.
Rocephin®	29.01. - 03.02.
Gernebcin®	29.01. - 31.01.
Suprarenin®	29.01. - 06.02.
Arterenol®	29.01. - 06.02.
Glucose 40% + Altinsulin	29.01. - 06.02.
Aminoplasma®	29.01. - 06.02.
Lipovenös®	29.01. - 06.02.
Cernevit®	29.01. - 06.02.
Dopamin®	29.01. - 30.01.
Lasix®	29.01. - 30.01.
Vancomycin®	29.01. - 06.02.
Humanalbumin	29.01. - 30.01.
Pipril®	29.01. - 30.01.
Combactam®	29.01. - 30.01.
Heparin®	29.01. - 30.01., 03.02. - 06.02.
Ampho-Moronal®	29.01. - 06.02.
Prostigmin®	30.01 - 31.01.
Propulsin®	30.01. - 06.02.
Diflucan®	01.02. - 06.02.
Takus®	03.02.
Gastrogratin®	03.02.
Fortum®	04.02. - 06.02.
Antra®	04.02. - 06.02.
Clont®	04.02. - 06.02.

Extrakorporale Blutreinigungsverfahren (SW-28):**Kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration: 29.01. – 05.02.95**

<u>Patient:</u>	LH-29
<u>Geschlecht:</u>	männlich
<u>Geburtsdatum:</u>	27.12.1933
<u>Größe (m):</u>	1,82
<u>Gewicht (kg):</u>	101
<u>Diagnosen:</u>	Hinterwandinfarkt mit Kammerflimmern (29.01.1995) Aspirationspneumonie Akutes Nierenversagen Gastrointestinale Blutung (11.02.95) Arterielle Hypertonie Koronare 3-Gefäßerkrankung Zustand nach nichtransmuralem Herzinfarkt (1988) Zustand nach Inferolateralinfarkt (1993) Zustand nach ACVB-Operation (1993) Herzinsuffizienz (NYHA II-III) Herzrhythmusstörungen, Lown IVb COPD Diabetes mellitus Hyperthyreose
<u>Alkoholanamnese:</u>	nicht bekannt
<u>Dauermedikation:</u> vor Aufnahme	Thiamazol® Sotalex® Dytide H® ASS 100® Xanef 5® Euglucon®
<u>Stationäre Behandlung:</u>	29.01. - 23.06.95

Tab. 44: Laborparameter (LH-29):

Datum:		31.01.	03.02.	07.02.	09.02.	11.02.	13.02.	16.02.	19.02.
Leukozyten	Giga/l	12,2	11,7	16,9	20,2	16,2	21,2	25,8	16,5
Erythrozyten	Tera/l	3,6	3,3	3,3	3,5	3,8	3,8	3,4	3,4
Hb	g/dl	10,8	10,1	10,2	10,8	11,6	11,7	10,2	10,5
Hämatokrit	%	33	30	30	31	34	34	30	31
MCV	fl	90	90	91	87	89	90	90	92
MCH	pg	30,0	30,3	30,7	30,7	30,4	31,0	30,6	30,7
MCHC	g/dl	33,2	33,7	33,9	35,5	34,3	34,7	34,0	33,5
Thrombozyten	Giga/l	296	189	327	426	384	297	312	259
Kreatinin	mg/dl	3,1	3,8	4,4	2,2	1,0	2,5	1,7	1,2
Harnstoff	mg/dl	88	117	286	262	215	306	206	153
CRP	mg/l	163	199	107	66	35	14	16	24
Bili, gesamt	mg/dl	0,5	0,3	0,5	0,5	0,3	0,4	0,4	0,5
GOT (AST)	U/l	26	15	22	12	14	34	27	68
GPT (ALT)	U/l	71	20	9	7	17	49	33	51
gammaGT	U/l	19	14	69	91	135	114	67	56
CHE	U/l	4808	4001	3527	4294	3910	4608	3826	3028
Gesamteiweiß	g/l	53	53	55	65	66	63	59	52
Albumin	g/l	37	30	30	29	33	30	30	27

Tab. 45: Applikation von Midazolam und anderen Anaesthetika (LH-29):**Midazolam-Bolus (Menge, Datum, Uhrzeit): 10 mg, 29.01.95, 21.30 h****Beginn der Midazolam-Dauerinfusion (Datum, Uhrzeit): 31.01.95, 0.30 h**

Datum	Uhrzeit (h)	Midazolam-Dosierung (mg/h)	Midazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	Fentanyl-Dosierung (mg/h)	Sedationsgrad
30.01.	00.30	6,9			0,23	
	01.45	3,45			0,12	
	04.15	3,45>			0,12 >	
	06.00	3,45			0,12	
	07.30	5,75			0,19	
	08.30	6,9			0,23	
	15.20	6,9	369	36	0,23	3
	17.00	6,9>			0,23 >	
	18.00	11,5			0,39	
31.01.	12.30	13,8			0,46	
	17.00	13,8	1192	42	0,46	3
01.02.	10.25	14,95			0,5	
	14.30	14,95	2291	54	0,5	3
02.02.	04.30	18,4			0,62	
	09.15	18,4	1792	83	0,62	3
03.02.	02.00	20,7			0,69	
	03.00	23			0,77	
	09.10	23	2099	60	0,77	3
04.02.	07.00	23	2005	111	0,77	3
05.02.	00.00	29,9			1,0	
	01.00	34,5			1,16	
	07.00	27,6			0,92	
	08.00	27,6	1038	102	0,92	3
	10.00	23			0,77	
	11.00	20,7			0,69	
	14.30	27,6			0,92	
	15.30	41			–	
06.02.	00.00	20,5			–	
	09.30	20,5	840	132	–	3
	11.00	Bolus: 25 mg			–	
06.02.	22.50	11,5			0,39	
07.02.	01.00	16,1			0,54	

Datum	Uhrzeit (h)	Midazolam-Dosierung (mg/h)	Midazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	Fentanyl-Dosierung (mg/h)	Sedationsgrad
07.02.	01.30	20,7			0,69	
	07.00	20,7	239	63	0,69	3
08.02.	09.30	20,7	280	78	0,69	3
09.02.	09.25	20,7	429	62	0,69	3
	10.15	Bolus: 10 mg			-	
	22.30	16,1			0,54	
10.02.	09.50	16,1	471	104	0,54	3
11.02.	00.00	16,1 >			0,54 >	
	07.00		229	176		3
	14.00		141	139		3
	15.00		124	105		3
	16.00		115	127		3
	18.00		110	152		3
	22.00		239	173		3
12.02.	01.20	Bolus: 30 mg				
	02.00	11,5				
	03.30	9,2				
	08.00	9,2	289	109		3
13.02.	08.00	9,2>				
	10.10		185	69		3
	11.10		179	107		3
	12.10		102	100		3
	14.10		97	99		3
	18.10		102	105		3
14.02.	07.00		59	89		3
15.02.	07.00		101	73		3
16.02.	07.00		37	37		2
17.02.	19.20		37	36		2
18.02.	07.00		nicht nachweisbar	nicht nachweisbar		2
19.02.	08.00		nicht nachweisbar	nicht nachweisbar		2
20.02.	17.30		nicht nachweisbar	nicht nachweisbar		1

Weitere Anaesthetika:

Pancuronium®: 29.01. – 05.02.95, 07.02.95
Disoprivan®: 29.01. – 30.01.95, 01.02. – 02.02.95, 04.02 – 06.02.95, 12.02.95
Ketanest®: 05.02. – 07.02.95

Antagonisierung:

Anexate® (1 mg) 15.02.95

Tab. 46: Übrige Medikation (LH-29):

Präparat	Therapiedauer
Natriumhydrogencarbonat®	29.01.
Lasix®	30.01. - 24.03.
Zantac®	30.01. - 11.02.
ACC®	30.01. - 05.04.
Mucosolvan®	30.01. - 15.03.
Gernebcin®	30.01. - 19.02.
Pipril®	30.01. - 31.01.
Combactam®	30.01. - 31.01.
Dopamin®	30.01. - 21.02.
Heparin®	30.01. - 26.03.
Glucose 40% + Altinsulin	30.01. - 04.03.
Aminoplasmal®	30.01. - 04.03.
Lipovenös®	08.03.
Nipruss® + Natriumthiosulfat®	30.01. - 21.02.
Euphyllin®	02.02. - 05.02.
Suprarenin®	30.01. - 06.02., 12.02. - 13.02.
Ampho-Moronal®	30.01. - 04.04.
Propulsin®	30.01. - 31.01.
Paspertin®	31.01. - 05.03.
Fortum®	31.01. - 03.02.
Sobelin®	31.01. - 05.02.
Ben-u-ron®	01.02.
Decortin H®	03.02.
Zienam®	03.02. - 25.02.
Amphotericin B®	03.02. - 25.02.
Berodual	03.02. - 18.03.
Diamox®	04.02.
Lanacor®	04.02. - 25.02.
Takus®	04.02.
Gastrografin®	04.02.
Vancomycin®	05.02. - 15.03.
Ketanest®	05.02. - 07.02.
Rytmonorm®	06.02. - 13.02.

Präparat	Therapiedauer
Gentamytrex-AT®	06.02. - 14.02.
Cernevit®	08.02. - 08.03.
Magnesium verla®	08.02.
Dilzem®	10.02 - 11.02.
Antra®	11.02. - 04.03..
Gilurytma®	13.02. - 14.02.
Cordarex®	14.02. - 06.03.
Sanasthmax®	18.02. - 18.03.
Biklin®	19.02. - 15.03.
Cibacen®	20.02. - 15.03.

<u>Patient:</u>	RA-37
<u>Geschlecht:</u>	männlich
<u>Geburtsdatum:</u>	06.01.1968
<u>Größe (m):</u>	1,81
<u>Gewicht (kg):</u>	69
<u>Diagnosen:</u>	<p>Mitralklappenendokarditis</p> <p>Mitralinsuffizienz IV (Mitralklappenersatz am 10.03.1995)</p> <p>Staphylokokken-Sepsis mit Verbrauchskoagulopathie und akutem Nierenversagen</p> <p>Septische Hirnembolie</p> <p>Septische Mikroembolien in den Extremitäten</p> <p>Entzugsdelir bei Heroin-, Kokain- und Rohypnol-Abusus</p> <p>Chronische Hepatitis C</p>
<u>Alkoholanamnese:</u>	nicht bekannt
<u>Medikation:</u> seit 19.02.1995	<p>Vancomycin®</p> <p>Refobacin®</p> <p>Claforan®</p> <p>Lasix®</p> <p>Diamox®</p> <p>ACC®</p> <p>Zantic®</p> <p>Tegretal®</p> <p>Tiapridex®</p> <p>Ampho-Moronal®</p>
<u>Stationäre Behandlung:</u>	19.02. - 10.03.1995

Tab. 47: Laborparameter (RA-37):

Datum:		20.02.	23.02.	28.02.	03.03.	07.03.	09.03.
Leukozyten	Giga/l	10,4	18,5	16,1	18,2	11,8	9,5
Erythrozyten	Tera/l	3,5	3,9	3,8	3,5	4,0	3,5
Hb	g/dl	9,1	10,3	10,5	9,7	11,3	9,7
Hämatokrit	%	28	30	30	28	32	29
MCV	fl	77	77	80	79	80	82
MCH	pg	25,9	26,6	27,7	27,3	28,0	27,7
MCHC	g/dl	33,7	34,5	34,6	34,6	35,0	33,7
Thrombozyten	Giga/l	98	165	201	172	265	264
Kreatinin	mg/dl	4,6	2,2	1,6	1,1	0,8	0,9
Harnstoff	mg/dl	177		191	115	98	148
CRP	mg/l	179	162	219	147	130	102
Bili, gesamt	mg/dl	0,4	0,7	0,6	0,6	0,4	0,4
GOT (AST)	U/l	36	28	95	63	60	64
GPT (ALT)	U/l		8	30	17	27	
gammaGT	U/l		8	25	22	87	
CHE	U/l		1718	2369	2553	3097	3172
Gesamteiweiß	g/l	58	60	66	64	74	68
Albumin	g/l	29	25	23	23	29	30

Tab. 48: Applikation von Midazolam und anderen Anaesthetika (RA-37):**Midazolam-Bolus (Menge, Datum, Uhrzeit): 30 mg, 23.02.95, 9.20 h****Beginn der Midazolam-Dauerinfusion (Datum, Uhrzeit): 23.02.95, 10.20 h**

Datum	Uhrzeit (h)	Midazolam-Dosierung (mg/h)	Midazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	Fentanyl-Dosierung (mg/h)	Sedationsgrad
23.02.	10.20	5,75			0,19	
	16.00	9,2			0,31	
	17.00	23			0,77	
24.02.	05.00	23 >			0,77 >	
	07.00	23			0,77	
	14.30	23	4028	190	0,77	3
25.02.	07.00	23	4030	199	0,77	3
26.02.	08.00	23	2915	212	0,77	2
27.02.	06.00	34.5			1,16	
	12.00	34.5	2085	259	1,16	2
28.02.	10.20	34.5	1152	269	1,16	2
01.03.	15.00	34.5	755	181	1,16	1
02.03.	10.30	34.5	683	192	1,16	1
03.03.	06.15	23			0,77	
	07.00	11,5	354	126	0,39	1
	08.30	18,4			0,62	
	09.00	20,7			0,69	
	10.00	23			0,77	
04.03.	00.00	17,25			0,58	
	04.00	11,5			0,39	
	04.30	9,2			0,31	
	05.00	11,5			0,39	
	07.00	11,5	299	82	0,39	1
	20.15	9,2			0,31	
	21.00	11,5			0,39	
05.03.	15.00	11,5	145	45	0,39	1
06.03.	09.00	5,75			0,19	
	14.45	11,5			0,39	
	19.00	11,5	148	49	0,39	1
07.03.	15.00	11,5	172	48	0,39	1
	16.00	9,2			0,31	
	19.00	11,5			0,39	

Datum	Uhrzeit (h)	Midazolam-Dosierung (mg/h)	Midazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	Fentanyl-Dosierung (mg/h)	Sedationsgrad
08.03.	10.00	9,2			0,31	
	13.00	8,05			0,27	
	13.20	8,05	309	48	0,27	1
	19.00	6,9			0,23	
	23.20	4,6			0,15	
09.03.	12.10	4,6	136	48	0,15	1
	17.00	3,45			0,12 >	
10.03.	12.00	15				
	16.00	15 >				
	16.20		177	61		**
	17.20		128	52		**
	18.20		92	37		**
	20.20		44	30		**
11.03.	00.20		173	54		**

Weitere Anaesthetika:

Hypnomidate®: 23.02.95
Disoprivan®: 24.02.95
Brevimytal®: 28.02.95
Ketanest®: 01.03.95
Luminal®: 02.02.95

Intraoperativ am 10.03.95 (12.00 – 16.00 h)

Pancuronium®
Fentanyl-Janssen®
Ketanest®
Disoprivan®

**** postoperativ: Ketanest®-Disoprivan®-Perfusor**

Tab. 49: Übrige Medikation (RA-37):

Präparat	Therapiedauer
ACC®	22.02. - 05.03.
Lasix®	ab 22.02.
Diamox®	22.02.
Vancomycin®	ab 22.02.
Refobacin®	22.02. - 23.02.
Claforan®	ab 22.02.
Zantic®	ab 22.02.
Dopamin®	ab 22.02.
Heparin®	ab 22.02.
Glucose 40% + Altinsulin	ab 22.02.
Lipovenös®	ab 22.02.
Cernevit®	ab 22.02.
Aminosteril®	ab 22.02.
Suprarenin®	ab 22.02.
Nipruss® + Natriumthiosulfat®	ab 22.02.
Ampho-Moronal®	ab 22.02.
Tegretal®	22.02. - 06.03.
Fosfocin®	23.02. - 01.03., ab 03.03.
Zienam®	ab 23.02.
Amphotericin B®	ab 23.02.
Tiapridex®	ab 03.03.
Laxoberal®	08.03.95
Trasylol®	10.03. (intraoperativ)
HAES®	10.03. (intraoperativ)
Suprarenin®	10.03.95 (intraoperativ)
Heparin®	10.03.95 (intraoperativ)
Protamin®	10.03.95 (intraoperativ)

Patient: SS-38

Geschlecht: männlich

Geburtsdatum: 20.10.1968

Größe (m): 1,78

Gewicht (kg): 68

Diagnosen: Intermittierender AT III-Mangel bei steroidabhängigem nephrotischen Syndrom

Pulmonale Hypertonie bei Zustand nach rezidivierenden Lungenembolien

Bilaterale pulmonale Thrombendarterektomie und Trikuspidalraffung (20.02.1995)

Obere gastrointestinale Blutung mit hämorrhagischem Schock (28.02.1995)

Hämorrhagischer Pericarderguß

Akutes Nierenversagen

Leberversagen

Sepsis

Chronisch-persistierende Hepatitis B

Zustand nach Mesenterialinfarkt mit Dünndarm-Teilresektion und Hemicolektomie (1984)

Eisenmangelanämie

Amaurosis, links

Alkoholanamnese: negativ

Dauermedikation: Ciprobay®
seit 20.02.1995

ACC®

Lasix®

Dopamin®

Heparin®

**Stationäre
Behandlung:** 24.02. - 11.03.1995 (verstorben)

Tab. 50a: Laborparameter (SS-38):

Datum:		28.02.	01.03.	02.03.	03.03.	04.03.	05.03.
Leukozyten	Giga/l	19,2	40,7	41,4	36,1	34,8	29,6
Erythrozyten	Tera/l	3,0	3,2	3,3	3,2	3,4	3,3
Hb	g/dl	8,4	11,9	10,4	10,4	11,7	10,7
Hämatokrit	%	24	28	29	29	30	30
MCV	fl	83	87	87	89	90	90
MCH	pg	28,4	37,0	31,9	32,2	34,9	32,5
MCHC	g/dl	34,4	42,5	36,5	36,1	38,9	36,2
Thrombozyten	Giga/l	85	135	94	79	61	37
Kreatinin	mg/dl	1,5	2,4	2,3	2,8	3,0	
Harnstoff	mg/dl	63	108	85	102	118	138
CRP	mg/l	25	76	205	265	322	298
Bili, gesamt	mg/dl	1,7	11	11	14	19	22
GOT (AST)	U/l	38	163	367	308	478	331
GPT (ALT)	U/l	22	66	115	114	116	87
gammaGT	U/l	23	27	39	30	33	35
CHE	U/l	2720	3162	3269	3014	3941	3611
Gesamteiweiß	g/l	37	47	52	50	62	57
Albumin	g/l	22	32	32	30	34	31

Tab. 50b: Laborparameter (SS-38):

Datum:		06.03.	07.03.	08.03.	09.03.	10.03.	11.03.
Leukozyten	Giga/l	20,9	25,4	29,1	37,6	48,4	44,5
Erythrozyten	Tera/l	3,7	4,0	3,7	3,6	3,4	2,6
Hb	g/dl	11,4	12,3	11,8	11,3	10,7	8,4
Hämatokrit	%	32	36	33	32	30	24
MCV	fl	88	89	89	90	90	92
MCH	pg	31,1	30,6	32,1	31,6	31,7	32,1
MCHC	g/dl	35,4	34,5	36,1	35,0	35,1	35,0
Thrombozyten	Giga/l	37	41	55	69	77	82
Kreatinin	mg/dl	3,0	2,9	2,6	2,3	2,5	2,7
Harnstoff	mg/dl	178	166	164	147	124	104
CRP	mg/l	263	300	261	219	240	213
Bili, gesamt	mg/dl	26	27	28	24	21	17
GOT (AST)	U/l	175	95	67	49	40	67
GPT (ALT)	U/l	39	18	13	9	8	9
gammaGT	U/l	37	39	35	36	32	23
CHE	U/l	4701	4216	4123	3358	2670	1909
Gesamteiweiß	g/l	68	67	59	55	54	41
Albumin	g/l	38	36	30	29	25	18

Tab. 51: Applikation von Midazolam und anderen Anaesthetika (SS-38):**Beginn der Midazolam-Dauerinfusion (Datum, Uhrzeit): 28.02.95, 08.20 h**

Datum	Uhrzeit (h)	Midazolam-Dosierung (mg/h)	Midazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	Fentanyl-Dosierung (mg/h)	Sedationsgrad
28.02.	08.20	6,9			0,31	
	23.00	9,2			0,31	
01.03.	00.15	9,2 >			0,19	
	06.00	9,2			0,31	
03.03.	02.00	6,9			0,23	
	07.20	6,9	4833	270	0,23	4
05.03.	05.00	8,05			0,27	
	14.55		7117	341	0,27	4
	15.00	11,5			0,39	
	15.05	Bolus: 15 mg			0,39	
06.03.	09.00	15,5			0,35	
	19.00	15,5	7883	453	0,35	4
	20.00	11,5			0,39	
07.03.	12.10	11,5	9023	601	0,39	4
	13.30	13,8			0,46	
	17.30	13,8>			0,46	
08.03.	13.10		2133	302		4
09.03.	13.00		295	221		4
10.03.	12.00		187	155		4
	13.00		183	155		4
	14.00		142	174		4
	15.00		155	158		4
	19.00		80	84		4
11.03.	07.00		96	177		4

Weitere Anaesthetika:**Disoprivan®: 28.02.95, 02.03.95, 05.03.95, 07.03.95****Pancuronium®: 03.03. – 05.03.95**

Tab. 52: Übrige Medikation (SS-38):

Präparat	Therapiedauer
Antra®	28.02. - 07.03.
Pipril®	28.02.
Combactam®	28.02.
Lanikor®	28.02.
Glucose 40%	28.02. - 11.03.
Altinsulin	28.02. - 04.03.
Aminosteril®	28.02. - 01.03.
Lipovenös®	28.02. - 11.03.
Cernevit®	28.02. - 11.03.
Dopamin®	28.02. - 02.03.
Heparin®	28.02. - 02.03., 10.03. - 11.03.
Dopocard®	28.02. - 03.03.
Suprarenin®	28.02. - 03.03., 10.03. - 11.03.
Nipruss® + Natriumthiosulfat®	28.02. - 02.03.
Fortum®	28.02. - 03.03., 10.03. - 11.03.
Vancomycin®	28.02. - 08.03., 11.03.
Refobacin®	28.02. - 11.03.
Arterenol®	28.02. - 11.03.
Lysthenon®	28.02.
Protamin®	28.02. - 01.03.
Diamox®	28.02.
Kybernin HS®	28.02., 03.03., 05.03.
Ampho-Moronal®	28.02. - 11.03.
Bifiteral®	28.02., 02.03. - 11.03.
Bykomycin®	28.02., 02.03. - 11.03.
Perfan®	01.03. - 03.03.
Aminosteril-Hepa®	02.03. - 11.03.
ACC®	02.03. - 11.03.
Takus®	02.03. - 10.03.
Natriumhydrogencarbonat®	02.03., 05.03.
Zienam®	03.03. - 09.03.
Mucosolvan®	05.03. - 10.03.

Präparat	Therapiedauer
Paspertin®	06.03. - 10.03
Propulsin®	06.03. - 10.03.
Zantic®	07.03. - 11.03.
Amphotericin B®	09.03. - 11.03.
Ciprobay®	09.03. - 11.03.
Ultracorten®	10.03. - 11.03.

Extrakorporale Blutreinigungsverfahren (SS-38):

Kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration: 28.02. – 11.03.95

<u>Patient:</u>	BA-39
<u>Geschlecht:</u>	männlich
<u>Geburtsdatum:</u>	18.05.1934
<u>Größe (m):</u>	1,92
<u>Gewicht (kg):</u>	106
<u>Diagnosen:</u>	<p>Infektexazerbation bei COPD mit globaler respiratorischer Insuffizienz</p> <p>Cor pulmonale</p> <p>Arterielle Hypertonie</p> <p>Intermittierende ventrikuläre Tachykardien</p> <p>Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention</p> <p>Pleuraverschwartungen bei Zustand nach Tbc (1962)</p>
<u>Alkoholanamnese:</u>	negativ
<u>Dauermedikation:</u>	Bronchoretard forte®
vor Aufnahme	<p>Ultralan 5®</p> <p>Sanasthmyl DA®</p> <p>Berodual DA®</p> <p>Novodigal 0,2®</p> <p>Corvaton retard®</p> <p>Isoptin 120®</p> <p>Isoket retard 120®</p> <p>Accupro 10®</p> <p>Osyrol 50-Lasix®</p> <p>Sostril®</p> <p>Bromuc®</p>
seit 28.02.1995	<p>Refobacin®</p> <p>Rocephin®</p>
<u>Stationäre Behandlung:</u>	28.02. - 23.04.1995

Tab. 53: Laborparameter (BA-39):

Datum:		04.03.	07.03.	09.03.	13.03.	17.03.	22.03.
Leukozyten	Giga/l	9,2	20,3	21,9	19,8	19,5	8,9
Erythrozyten	Tera/l	4,7	3,7	3,6	3,5	3,4	3,6
Hb	g/dl	14,0	10,7	10,3	10,1	9,8	10,7
Hämatokrit	%	43	31	31	30	29	31
MCV	fl	91	84	86	85	86	87
MCH	pg	30,0	29,0	28,9	29,2	29,4	29,7
MCHC	g/dl	32,9	34,5	33,7	34,3	34,1	32,2
Thrombozyten	Giga/l	484	315	294	310	212	166
Kreatinin	mg/dl	1,2	1,5	2,2	2,2	2,5	1,8
Harnstoff	mg/dl	73	80	158	298	228	158
CRP	mg/l	100	78	38	23	36	24
Bili, gesamt	mg/dl	0,2	0,1	0,2		0,4	0,3
GOT (AST)	U/l	16	11	9	8	7	5
GPT (ALT)	U/l	12	7		12	15	11
gammaGT	U/l	11	6		28	33	28
CHE	U/l	3324	2055	2063	2173	2170	2734
Gesamteiweiß	g/l	63	52	53	57	57	59
Albumin	g/l	38	29	28	30	31	34

Tab. 54: Applikation von Midazolam und anderen Anaesthetika (BA-39):**Midazolam-Bolus (Menge, Datum, Uhrzeit): 15 mg, 04.03.95, 5.00 h****Beginn der Midazolam-Dauerinfusion (Datum, Uhrzeit): 04.03.95, 5.00 h**

Datum	Uhrzeit (h)	Midazolam-Dosierung (mg/h)	Midazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	Fentanyl-Dosierung (mg/h)	Sedationsgrad
04.03.	05.00	5,75			0,19	
	05.15	9,2			0,31	
	07.00	11,5			0,39	
	21.00	17,25			0,58	
	22.00	23			0,77	
05.03.	07.45	11,5			0,39	
	08.00	23			0,77	
	15.20	23	1657	145	0,77	3
	23.00	34,5			1,16	
06.03.	14.05	90			0,60	
	19.00	90 >			0,6 >	
07.03.	07.30	42			0,28	
	12.30	42	4956	242	0,28	4
08.03.	13.00	42	6601	438	0,28	4
	14.30	Bolus: 10 mg			Bolus: 0,4 mg	
	14.35	60			0,40	
	15.10	48			0,32	
	16.30	15			0,10	
09.03.	00.05	9			0,06	
	09.00	3	2812	341	0,02	3
	12.00	3 >			0,02 >	
	13.00		2240	240		3
	14.00		2250	202		3
	16.00		1993	208		3
10.03.	08.00		449	94		3
	11.20		322	76		3
11.03.	07.00		74	45		3
12.03.	15.00		56	25		2
13.03.	12.15		33	41		2
15.03.	16.00		41	70		2
16.03.	15.00		51	70		2
17.03.	14.30		nicht nachweisbar	nicht nachweisbar		2
18.03.	12.20		nicht nachweisbar	nicht nachweisbar		2
19.03.	15.00		nicht nachweisbar	nicht nachweisbar		2

Datum	Uhrzeit (h)	Midazolam-Dosierung (mg/h)	Midazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	Fentanyl-Dosierung (mg/h)	Sedationsgrad
20.03.	13.20		nicht nachweisbar	nicht nachweisbar		2
21.03.	15.00		nicht nachweisbar	nicht nachweisbar		2
22.03.	11.20		nicht nachweisbar	nicht nachweisbar		2
23.03.	20.00		nicht nachweisbar	nicht nachweisbar		1

Weitere Anaesthetika:

Hypnomidate®: 04.03.95
Disoprivan®: 05.03. – 08.03.95

Antagonisierung:

Anexate®: 11.03.95, 21.45 h: 0,2 mg iv.
11.03. – 15.03.95: 1 mg/24 h
15.03. – 20.03.95: 2 mg/24 h

Tab. 55: Übrige Medikation (BA-39):

Präparat	Therapiedauer
Zantic®	04.03. - 23.04.
Pipril®	04.03. - 15.03.
Combactam®	04.03. - 15.03.
Refobacin®	04.03. - 15.03.
ACC®	04.03. - 23.04.
Decortin H®	04.03. - 23.04.
Aminosteril®	04.03. - 11.04.
Glucose 40 % + Altinsulin	04.03. - 11.04.
Lipovenös®	04.03. - 19.03.
Cernevit®	04.03. - 19.03.
Dopamin®	04.03.
Euphyllin®	04.03. - 30.03.
Heparin®	04.03. - 23.04.
Isoptin®	04.03. - 05.04.
Suprarenin®	04.03.
Arterenol®	04.03. - 10.03.
Ampho-Moronal®	04.03. - 16.03.
Berodual®	04.03. - 23.04.
Lasix®	06.03. - 07.03., 09.03.
Lanikor®	06.03. - 24.03.
Amphotericin B®	06.03. - 04.04.
Partusisten®	06.03. - 07.03.
Paspertin®	07.03. - 13.04.
Takus®	07.03. - 08.03., 15.03. - 16.03., 22.03.
Propulsin®	07.03. - 13.04.
Cordarex®	08.03. - 23.04.
Ebrantil®	14.03., 16.03.
Staphylex®	14.03.
Fortum®	15.03. - 24.03.
Vancomycin®	15.03. - 03.04.
Gernebcin®	15.03. - 04.04.
Gastrografin®	15.03.
Vectarion®	16.03. - 16.04.

<u>Patient:</u>	TA-40
<u>Geschlecht:</u>	männlich
<u>Geburtsdatum:</u>	18.02.1949
<u>Größe (m):</u>	1,71
<u>Gewicht (kg):</u>	88
<u>Diagnosen:</u>	<p>Pneumonie mit Sepsis und Lungeneinblutung</p> <p>Vaskulitis (DD: Lupus erythematodes, Panarteriitis nodosa)</p> <p>Terminale Niereninsuffizienz bei fokal-segmental nekrotisierender Glomerulonephritis</p> <p>Autoimmunpanzytopenie (Verdacht auf zusätzliche toxische Knochenmarkschädigung durch Chemotherapie)</p> <p>Bihiläre und abdominelle Lymphome seit 3/1994</p> <p>Koronare Herzerkrankung</p> <p>Intermittierendes Vorhofflimmern</p> <p>Lungenemphysem</p> <p>Refluxösophagitis</p> <p>Zustand nach Hepatitis B</p>
<u>Alkoholanamnese:</u>	negativ
<u>Dauermedikation:</u> <u>(vor Aufnahme)</u>	<p>Beloc®</p> <p>Norvasc®</p> <p>Lasix®</p> <p>Antra®</p>
seit 08.03.1995:	<p>Endoxan®</p> <p>Uromitexan®</p>
<u>Stationäre</u> <u>Behandlung:</u>	16.03. - 12.07.1995

Tab. 56: Laborparameter (TA-40):

Datum:		17.03.	20.03.	22.03.	24.03.	26.03.	28.03.	30.03.	04.04.
Leukozyten	Giga/l	4,6	0,9	2,0	2,5	4,0	5,1	5,1	3,8
Erythrozyten	Tera/l	2,9	3,4	3,4	3,5	3,4	3,0	3,1	2,9
Hb	g/dl	9,5	10,6	11,2	10,8	10,4	9,0	9,6	8,9
Hämatokrit	%	27	30	30	31	30	26	27	25
MCV	fl	92	91	89	89	87	85	86	87
MCH	pg	32,2	31,6	33,2	31,2	30,5	29,9	30,5	30,9
MCHC	g/dl	34,9	34,8	37,1	35,2	35,0	35,4	35,3	35,4
Thrombozyten	Giga/l	46	36	17	47	45	15	23	14
Kreatinin	mg/dl	5,5	4,6	3,5	3,7	3,3	4,0	4,6	3,5
Harnstoff	mg/dl	286	204	162	298	249	262	293	216
CRP	mg/l	29	22	335	122	96	237	190	167
Bili, gesamt	mg/dl	0,3	0,5	0,7	0,7	0,8	1,3	0,9	1,6
GOT (AST)	U/l	10	8	6	8	8	10	7	6
GPT (ALT)	U/l	26	20	17	21	21	24	8	4
gammaGT	U/l	71	76	70	66	144	202	158	88
CHE	U/l	2378	2158	1925	2680	2993	2243	1945	2776
Gesamteiweiß	g/l	53	51	58	61	52	45	41	48
Albumin	g/l	32	31	33	33	28	21	19	22

Tab. 57: Applikation von Midazolam und anderen Anaesthetika (TA-40):**Beginn der Midazolam-Dauerinfusion (Datum, Uhrzeit): 20.03.95, 9.30 h**

Datum	Uhrzeit (h)	Midazolam-Dosierung (mg/h)	Midazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)	Fentanyl-Dosierung (mg/h)	Sedationsgrad
20.03.	09.30	3,45			0,12	
	13.00	11,5			0,39	
	18.00	17,25			0,58	
	18.30	11,5			0,39	
21.03.	08.15	4,6			0,15	
	13.20	4,6	283	63	0,15	3
22.03.	15.00	4,6	533	74	0,15	3
	23.00	6,9			0,23	
23.03.	11.20	6,9	577	50	0,23	3
24.03.	19.30	6,9 >			0,23 >	3
	20.00		901	nicht nachweisbar		3
	22.00		866	nicht nachweisbar		3
	24.00		814	nicht nachweisbar		3
25.03.	04.00		808	36		3
	07.00		688	35		3
	15.00		648	38		3
26.03.	15.00		356	29		3
27.03.	16.00		189	nicht nachweisbar		3
28.03.	12.30				0,75	
	19.00		100	nicht nachweisbar		3
	22.15				0,20	
29.03.	22.00		112	63		3
30.03.	07.00		87	nicht nachweisbar		3
31.03.	18.30		32	nicht nachweisbar		2
01.04.	15.00		nicht nachweisbar	nicht nachweisbar		2
02.04.	08.00		nicht nachweisbar	nicht nachweisbar		2
03.04.	15.00		nicht nachweisbar	nicht nachweisbar		2
04.04.	10.35				0,20	
	11.10		nicht nachweisbar	nicht nachweisbar		
	18.00		nicht nachweisbar	nicht nachweisbar		2
	22.30					1
05.04.	10.45		nicht nachweisbar	nicht nachweisbar		1

Weitere Anaesthetika:

Neurocil®: 01.04. – 02.04.95
Disoprivan®: 23.03. – 24.03.95, 28.03. – 29.03.95, 04.04.95
Pancuronium®: 23.03.95

Antagonisierung:

Anexate®: 26.03.95, 10.15 h und 13.30 h jeweils 1 mg
Narcanti®: 26.03.95, 10.15 h 0,4 mg

Tab. 58: Übrige Medikation (TA-40):

Präparat	Therapiedauer
Endoxan®	17.03. >
Uromitexan®	17.03.>
Antra®	17.03. - 20.03.
Lasix®	17.03. - 20.03.
Diamox®	17.03. - 20.03.
Lanicor®	17.03. - 24.03.
Dilzem®	17.03.>
Dopamin®	17.03. - 20.03.
Heparin®	17.03. - 18.03., 20.03. - 25.04.
Glucose 40% + Altinsulin	17.03. - 15.05.
Aminosteril®	17.03. - 15.05.
Lipovenös®	08.05.
Cernevit®	17.03. - 24.04.
Isoptin®	17.03. - 18.03.
Ebrantil®	17.03. - 05.04.
Erypo 2000®	17.03. - 12.07.
Tiklyd®	17.03. - 21.03.
Nitrolingual®	18.03.
Bifiteral®	18.03. - 19.03.
Urbason®	18.03. - 23.03.
Calci-Gry®	18.03. - 19.03.
Gernebcin®	19.03. - 30.03.
Claforan®	19.03. - 23.03.
Ampho-Moronal®	19.03. - 09.07.
Bromuc®	19.03. - 24.04.
Vancomycin®	20.03. - 01.07.
Zantic®	20.03. - 24.04.
Rytmonorm®	20.03. - 05.04.
Erythrocin®	21.03. - 26.03.
Paspertin®	21.03. - 25.04.
Prostigmin®	22.03.
Takus®	22.03., 30.03.

Präparat	Therapiedauer
Euphyllin®	22.03. - 05.04.
Fortum®	23.03. - 26.03.
Decortin H®	23.03. - 12.07.
Amphotericin B®	23.03. - 09.04.
Mucosolvan®	26.03. - 19.04.
Propulsin®	26.03. - 12.07.
Zienam®	28.03. - 09.04.
Isoptin®	29.03. - 02.04.
Biklin®	30.03. - 09.04.

Extrakorporale Blutreinigungsverfahren (TA-40):

Kontinuierlich veno-venöse Hämofiltration: 20.03. – 05.04.95

Tab 59: 1-Hydroxymidazolam und Aufwachzeiten: Angaben zur Midazolamtherapie, maximalen und durchschnittlichen 1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegeln, Nachschlafzeiten und 1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel beim Erwichen.

Patient	TD	D _{tot}	M/d	C _{max}	C _x	C _{wach}	1*	2*
HR-2	22	36753	1671	608	300	0	0	0
KS-14	13	8943	688	493	257	32	3	2
KR-16	10	2924	266	684	184	0	0	0
AM-21	14	2484	177	337	119	0	0	0
SM-22	10	2407	267	316	103	0	0	0
DW-23	3	1106	369	80	65	0	4	0
RW-25	12	1027	86	59	43	0	4	2
PM-26	19	21400	1126	1903	554	0	2	2
SW-28	6	1761	220	313	108		nach 2 Tagen †	
LH-29	15	5784	413	176	85	0	7	2
RA-37	15	7200	480	269	134	0	0	0
SS-38	7	1599	228	601	416		nach 4 Tagen †	
BA-39	5	3364	673	438	292	0	13	5
TA-40	4	725	181	74	47	0	11	3
\bar{x}	11,1	6963	489	454	193	2,7	3,7	1,3
SD	5,7	10136	438	464	152	9,2	4,5	1,6
SD%	52	146	90	102	79	346	123	121

TD: Therapiedauer (Tage)

D_{tot}: verabreichte Midazolam-Gesamtmenge (mg)

M/d: durchschnittliche Midazolamgabe/Tag (mg)

C_{max}: maximal erreichter 1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel (ng/ml)

C_x: mittlere 1-Hydroxymidazolam-Plasmakonzentration in der Anwendungszeit (ng/ml)

C_{wach}: 1-Hydroxymidazolam-Plasmaspiegel bei Erwichen (ng/ml)

1*: Zeit bis zum Aufwachen (Tage) nach Absetzen von Midazolam

2*: Zeit bis zum Erwichen (Tage) nach Absetzen von Midazolam ohne Midazolamnachweis im Plasma

†: verstorben

\bar{x} : Mittelwert

SD: Standardabweichung

SD%: Standardabweichung in %

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. H. Breithaupt, danke ich herzlich für die Überlassung des interessanten Themas und die Bereitstellung der Arbeitsräume im Institut für klinische Pharmakologie. Hervorheben möchte ich die freundliche Unterstützung und den immer großzügig gewährten Freiraum bei der Durchführung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. D. Brockmeier und Herrn Professor Dr. M. von Hattingberg für die Auswertung der pharmakokinetischen Parameter und die vielen wertvollen Diskussionen und Anregungen.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dr. H.-J. Krämer für die wissenschaftliche Betreuung und die Unterstützung bei technischen Schwierigkeiten während des praktischen Teils dieser Arbeit ganz herzlich bedanken.

Lebenslauf

Name: Birgit Christ, geb. Weigel
Geboren: 14.09.1965
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: verheiratet
Anschrift: Neuenweg 5, 35390 Gießen

Schulbildung:

1972-1976 Grundschole Haiger
1976-1982 Johann-Textor-Schule, Haiger
1982-1985 Wilhelm von Oranien-Gymnasium, Dillenburg
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Ausbildung und Berufstätigkeit:

01.08.1985 - 28.02.1986 Krankenpflegepraktikum, Städtisches Krankenhaus, Haiger
01.03.1986 - 28.02.1989 Krankenpflegeschole, Kreiskrankenhaus Dillenburg
Abschluß: Staatliche Prüfung als Krankenschwester
01.03.1989 - 15.04.1990 Krankenschwester, Kreiskrankenhaus Dillenburg

Studium:

15.04.1990 - 21.10.1996 Studium der Humanmedizin, Justus-Liebig-Universität Gießen
21.10.1996 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Berufstätigkeit als Ärztin

01.11.1996 - 30.04.1998 Ärztin im Praktikum, Medizinische Klinik II, Justus-Liebig-Universität Gießen, Prof. Dr. med. W. Seeger
01.05.1998 - 14.06.1998 Assistenzärztin, Medizinische Klinik II, Justus-Liebig-Universität Gießen, Prof. Dr. med. W. Seeger
15.06.1998 - 31.08.1998 Assistenzärztin, Medizinische Klinik I, Klinikum Wetzlar, Prof. Dr. med. W. Kramer
seit 01.10.1998 Assistenzärztin, Medizinische Klinik II, Justus-Liebig-Universität Gießen, Prof. Dr. med. W. Seeger